que sais-je ?

L'ALLERGIE

JEAN PAUPE

Editions Dahlab

QUE SAIS-JE ?

L'allergie

JEAN PAUPE
Professeur de Médecine Expérimentale
Chef de Service d'Allergologie Infantile
CHU Necker Enfants Malades

ÉDITIONS DAHLAB

(c)Tous droits réservés

aux Editions Dahlab

pour le Maghreb et

l'Afrique francophone

DÉPÔT LÉGAL [illegible]

ISBN Nº 9961-61-036-[illegible]

ISBN 2 13 038294 0

Dépôt légal — 1re édition : 1984, février

© Presses Universitaires de France, 1984
108, boulevard Saint-Germain, 75006 Paris

CHAPITRE PREMIER

HISTOIRE DE L'ALLERGIE

I. — L'allergie à travers les siècles

Nombreux sont les articles ou ouvrages consacrés aux maladies allergiques qui n'hésitent pas à désigner Ménès, premier pharaon d'Egypte, comme le plus ancien allergique connu (3000 av. J.-C.). Il aurait trouvé la mort à la suite d'une piqûre de frelon mais il est difficile d'affirmer l'origine allergique de ce fâcheux accident. Il semble même assez problématique d'invoquer la responsabilité du frelon car le hiéroglyphe qui évoque cet insecte a une analogie certaine avec celui qui désigne l'hippopotame. La mort de Ménès perdrait alors toute valeur dans l'histoire de la médecine... Il est par contre certain que Lucrèce, en 50 av. J.-C., évoque, entre autres choses, l'allergie alimentaire, lorsqu'il écrit : « *Tantaque in his rebus distancia differitasque est ut quod aliis cibus est, aliis fiat acre venenum* » (« Il y a de si grandes différences dans ce domaine que ce qui est aliment pour les uns est poison pour les autres »).

A la fin du Moyen Age, le terme d'« antipathie » est utilisé pour désigner les répulsions et réactions d'hypersensibilité vis-à-vis d'aliments, de plantes, d'animaux ou de simples odeurs. Au XIV[e] siècle, Richard II d'Angleterre utilise à des fins politiques son urticaire provoquée par l'ingestion des fraises. Il en consomme volontairement en compagnie de ses lords et quelques heures plus tard convoque le Conseil d'Etat pour lui faire constater les plaques d'urticaire qui couvrent son corps et qui témoignent d'une tentative d'empoisonnement attribuée à l'un de ses proches immédiatement exécuté.

Le rhume des roses qui préfigure plus poétiquement notre rhume des foins est étudié en 1556 par Amatus Lusitanus qui signale le danger du parfum des roses et la responsabilité possible d'autres

substances dans le même type d'accident. L. Botello en 1565 rapporte également l'apparition chez certaines personnes d'écoulement nasal, de picotement dans les narines et de maux de tête au moment de la floraison des roses. Il a le grand mérite de constater la simultanéité des phénomènes sans en affirmer la relation de cause à effet, ce qui lui évite une erreur d'interprétation. Le seule crime de la rose, en elle-même fort peu allergisante, est de fleurir au même moment que les graminées dont les pollens sont puissamment allergisants. L'erreur n'en persiste pas moins et, en 1700, le rhume des roses est considéré par R. Duvoisin comme une véritable maladie professionnelle des pharmaciens, qui, à cette époque, utilisent très couramment la rose dans diverses préparations. Un siècle plus tôt, vers 1602, Santorio décrit des états respiratoires fort semblables à l'asthme, en rapport avec des poils d'animaux, ou des écailles de poisson.

Plus près de nous, le rhume perpétuel de l'impératrice Marie-Louise, l'asthme sévère de Prosper Mérimée traité fort curieusement en caisson à air comprimé, et enfin l'asthme très certainement lié à une allergie à la poussière de Marcel Proust attestent de la pérennité des phénomènes allergiques.

II. — La période expérimentale

Pour bien comprendre la signification du phénomène allergique, il est indispensable de suivre attentivement les étapes qui, au début du XX^{e} siècle, ont précédé ou accompagné sa conception. Cette période succédait immédiatement aux découvertes pastoriennes et à la naissance de la notion d'*immunité*, état privilégié permettant à un individu d'échapper à l'infection qui frappait un autre individu apparemment semblable à lui et placé dans les mêmes conditions. On discutait beaucoup sur le rôle de certaines cellules capables de s'attaquer aux microbes ou de certains constituants solubles du sang, les *anticorps*, dans la genèse de cette immunité mais personne n'aurait osé imaginer que cette réaction immunitaire aurait pu avoir des conséquences fâcheuses, parfois même fatales, pour l'organisme au sein duquel elle se développait. Vingt années allaient être nécessaires pour réviser le dogme du caractère obligatoirement favorable de la réaction immunitaire.

L'histoire de l'allergie, déjà remarquable par ce paradoxe, constitue une démonstration du cheminement du raisonnement scientifique qui, partant d'un phénomène inattendu, inexplicable, parvient après plusieurs générations à une interprétation rationnelle qui dépasse l'observation initiale et dévoile des perspectives nouvelles utiles au soulagement des maladies humaines. Elle est à

chacune de ses étapes la preuve du caractère irremplaçable de l'expérimentation animale violemment attaquée périodiquement par ceux qui n'en comprendront jamais l'irremplaçable nécessité. Elle est une des meilleures illustrations de la *Médecine expérimentale* dans la conception même de Claude Bernard.

Il est peu connu que la naissance du concept essentiel de l'allergie avait été précédée par une fausse couche passée inaperçue. C'est en effet en 1898 que Charles Richet avait étudié avec Jules Héricourt l'effet de sérums d'anguilles chez le chien. Ils avaient constaté que la deuxième et surtout la troisième injection de ce sérum entraînaient des manifestations plus sévères que la première mais n'en avaient tiré aucune conclusion.

Trois ans plus tard, en 1901, Charles Richet et son élève Paul Portier, participent à une croisière sur le yatch du prince Albert de Monaco. A cette occasion, ils étudient les effets toxiques de substances présentes dans les tentacules de certaines anémones de mer, les physalies. A leur retour en France en janvier et février 1902, ils poursuivent leurs travaux en isolant dans une espèce voisine, les actinies, un puissant venin, l'actinocongestine. Ils déterminent la dose mortelle de cette substance toxique capable de tuer les animaux en provoquant notamment des manifestations digestives hémorragiques assez caractéristiques. En utilisant des doses nettement inférieures bien supportées par le chien et en les augmentant progressivement, ils cherchent à obtenir chez cet animal une protection contre les fortes doses, à l'instar du roi Mithridate resté célèbre, par cette façon élégante d'échapper aux poisons de ses ennemis. Ce protocole expérimental se déroulait selon le plan prévu lorsque, pour une raison inconnue mais providentielle pour la science, l'expérience fut interrompue chez le très fameux chien Neptune et reprise dix-huit jours plus tard en recommençant les injections d'actinocongestine au niveau le plus bas, soit environ le vingtième de la dose habituellement mortelle. Neptune mourut en quelques minutes et entra du même coup dans l'immortalité, fait assez exceptionnel dans son espèce. L'immense mérite de Richet et de Portier fut de ne pas considérer cet accident comme un coup du sort et de chercher à l'analyser. Tout reposait sur la constatation qu'une injection très inférieure à la dose habituellement toxique devenait mortelle si elle était réalisée dix-huit jours après une ou plusieurs injections de la même substance parfaitement bien supportées. L'expérience fut répétée avec les mêmes résultats. Les chiens succombaient irrémédiablement, présentant toujours les mêmes manifestations qui associaient des convulsions, une respiration rapide, un effondrement de la tension artérielle, signes d'ailleurs très différents de ceux qui accompagnaient habituellement l'intoxication par l'actinocongestine. Cela

se passait en 1902, au rez-de-chaussée de l'ancienne « Ecole pratique » de la Faculté de Médecine de Paris, dans un laboratoire qui fut longtemps celui de la Médecine expérimentale et où se trouve encore une plaque de marbre rappelant la découverte de l'*anaphylaxie*. C'est en effet ainsi que Richet et Portier baptisèrent le phénomène observé du grec *ana* (contraire) et *phylaxis* (protection) en le présentant le 15 février 1902 devant la Société de Biologie de Paris.

Le trouble jeté dans les esprits par ces constatations surprenantes n'échappe pas à Richet lorsqu'il écrit : « On peut se demander comment l'anaphylaxie peut se concilier avec la loi de défense des organismes. Car enfin, à tout prendre, la défense est amoindrie quand la sensibilité aux intoxications s'accroît. Or, quoiqu'il ne puisse être ici question que d'hypothèses, on peut admettre que la défense de l'organisme n'est pas seulement une défense d'espèce. Il ne s'agit pas seulement pour chaque individu de maintenir son existence, il faut encore que ces individus restent semblables à eux-mêmes. Si des substances hétérogènes pouvaient impunément pénétrer dans l'organisme et modifier ses propriétés chimiques fondamentales, alors c'en serait fait de la constitution somatique de chaque espèce animale, fruit d'une lente et ancestrale acquisition. Tout ce progrès acquis par les sélections et les hérédités serait perdu. Il faut que l'être soit stable et c'est pour le maintien de cette stabilité qu'il réagit aux atteintes chimiques qui peuvent l'affecter. »

Il y a, bien sûr, dans ce texte quelques inexactitudes portant notamment sur la toxicité ou l'effet nocif des « substances hétérogènes » mais comment ne pas être frappé par le caractère prophétique du rôle attribué au phénomène anaphylactique dans le maintien de l'intégrité de l'individu et de la protection du « soi » vis-à-vis du « non-soi » de l'organisme animal. C'est la base de toute réaction immunitaire qui est suggérée dans ces quelques lignes. En 1913, le prix Nobel couronnait fort justement l'œuvre de Charles Richet.

Mais de nouvelles expériences apportent leur contribution à l'édifice. En 1903, Arthus constate que des injections sous-cutanées de sérum de cheval pratiquées au même endroit, tous les six jours chez un même lapin, bien tolérées les trois premières fois, entraînent lors des injections suivantes des phénomènes inflammatoires puis une nécrose cutanée apparaissant au bout de six à huit heures. Il interprète imparfaitement le phénomène qui portera son nom en pensant qu'il s'agit d'une anaphylaxie (qu'il écrit avec deux *l*) « locale » cutanée, provoquée par les injections répétées d'une substance étrangère, ces injections aboutissant à un état d'hypersensibilité locale qui s'extériorise au bout de quatre injections, soit exactement dix-huit jours après la première, délai

comparable à celui de l'anaphylaxie générale du chien. La réalité de la sensibilisation anaphylactique est d'ailleurs confirmée par le fait que, si le sérum de cheval est injecté à partir du dix-huitième jour par voie veineuse ou péritonéale, et non sous-cutanée, le lapin est tué dans un choc anaphylactique brutal. En fait, la sensibilisation anaphylactique générale est réelle mais la réaction cutanée répond à un mécanisme tout à fait différent qui sera revu plus loin. Un des mérites des travaux d'Arthus est d'avoir montré que l'anaphylaxie pouvait être obtenue avec une substance non toxique (ici du sérum de cheval) mais également avec du lait et d'en avoir rapproché des phénomènes semblables observés chez l'homme après injections répétées de sérums curatifs. Presque simultanément d'ailleurs le choc anaphylactique du chien était réalisé avec d'autres substances que l'actinocongestine, certaines toxiques (mytillocongestine), d'autres non toxiques (sérums animaux). Ainsi la toxicité de la substance « sensibilisante » n'intervenait pas et des états anaphylactiques strictement identiques par leurs manifestations étaient obtenus avec de nombreuses substances très différentes les unes des autres.

Un an plus tard, en 1904, Théobald Smith choisit le cobaye pour déclencher un choc anaphylactique après des injections préparantes d'albumine d'œuf (ovalbumine). Il observe que, très rapidement après l'injection déclenchante, l'animal se couche, ses narines frémissent, sa respiration est difficile, puis se bloque. Le cobaye meurt par une brusque contraction des bronches : c'est un bronchospasme expérimental, autrement dit une *crise d'asthme* mortelle. Le premier maillon reliant l'expérimentation animale à une maladie humaine était forgé.

Enfin, Otto vers 1906 pressent l'intervention d'anticorps dans ces phénomènes en démontrant leur transmissibilité. Il avait réussi à produire les mêmes réactions chez des animaux « préparés » par des injections sensibilisantes et chez des animaux « non préparés » auxquels il avait injecté un sérum d'animal préparé.

Chaque année de ce début du siècle devait continuer à apporter des données supplémentaires. En 1905 deux pédiatres autrichiens von Pirquet et Schick signalent des manifestations d'intolérance parfois graves chez des enfants qui reçoivent à plusieurs reprises des injections même à faibles doses de sérum antidiphtérique. Il s'agissait des premières observations d'anaphylaxie humaine. Le terme même d'*allergie* ne devait naître que l'année suivante à la suite de nouveaux travaux de von Pirquet. Etudiant la réaction de l'organisme animal et humain vis-à-vis de la tuberculine, filtrat de culture stérilisé de bacilles tuberculeux, il constate une réaction visible seulement chez certains individus. La cutiréaction, légère éraflure pratiquée sur la peau à travers une goutte de tuberculine,

provoque au bout de deux à trois jours une réaction inflammatoire (rougeur et induration) chez tous les sujets qui ont rencontré le bacille tuberculeux, même si celui-ci n'a pas provoqué de maladie visible, du fait de défenses efficaces. Il n'y a aucune réaction appréciable si l'individu testé n'a jamais été au contact du bacille tuberculeux.

Dans un domaine proche mais différent, celui de la vaccination antivariolique, on avait également constaté deux modes de réactions. Une première vaccination provoque le développement d'une pustule qui évolue du sixième au quinzième jour suivant l'inoculation. Par contre, chez un sujet antérieurement vacciné, la même inoculation entraîne une réaction plus précoce, vers le deuxième jour, moins intense et beaucoup plus brève. Von Pirquet a le grand mérite en 1906 de relier entre elles ces différentes constatations lorsqu'il écrit dans son célèbre article paru dans « *Münchener Klinische Wochenschrift* : « ... La personne vaccinée se comporte envers la lymphe vaccinale, le malade tuberculeux envers la tuberculine, la personne qui a reçu une injection de sérum envers ce sérum, d'une manière différente de celui ou de celle qui n'a pas été précédemment au contact avec un tel agent. Nous pouvons seulement dire de lui que son pouvoir de réaction a subi un changement. Pour ce concept général de réactivité changée, je propose le terme allergie. Le terme immunité doit être restreint à ces processus dans lesquels l'introduction de la substance étrangère dans l'organisme ne provoque pas de réaction cliniquement évidente, là ou par contre il existe une complète insensibilité... »

De signification tout aussi imprécise : réaction *(ergon)* différente *(allos)* que l'anaphylaxie, l'allergie englobait manifestement un ensemble plus vaste et ce terme devait faire une beaucoup plus brillante carrière en passant dans le langage extra-scientifique.

Les phénomènes allergiques étaient décrits. Il restait à trouver l'*explication* rationnelle de ces manifestations. Vers 1908, deux biologistes, Schultz et Dale, décrivent un phénomène important auquel devaient rester attachés leurs deux noms. Une corne utérine, organe riche en fibres musculaires lisses, est prélevée chez un cobaye préalablement sensibilisé par des injections d'ovalbumine, et placée dans un milieu nutritif qui assure sa survie. L'adjonction d'une faible quantité d'ovalbumine, donc de la substance même qui a sensibilisé le cobaye, dans le bain où survit la corne utérine, fait contracter cette dernière. L'organe isolé prélevé chez l'animal sensibilisé porte donc la trace de cette sensibilisation et continue à réagir tout aussi brutalement hors de l'organisme. Au cours des années suivantes, Dale, qui avait par ailleurs étudié chez l'animal, les effets de l'*histamine*, les rapproche des symptômes observés lors du choc anaphylactique. La mise en évidence d'une libération

d'histamine dans le bain de survie de la corne utérine lors du phénomène de Schultz et Dale apportait un argument décisif à la théorie histaminique de l'anaphylaxie qui devait valoir à Sir Henri Dale le prix Nobel en 1936.

III. — La période clinique

Elle débute au cours des années qui ont précédé la Première Guerre mondiale cependant que se poursuivent les travaux expérimentaux. Elle consiste peu à peu à assimiler les maladies humaines aux observations expérimentales.

Dès 1906, Wolff-Eisner avait rapproché le rhume des foins par sensibilisation aux pollens, des phénomènes anaphylactiques. Mais, dès 1873, un médecin anglais Blackley avait montré que l'inhalation de pollen déclenchait le rhume des foins et qu'une égratignure pratiquée sur la peau où était déposé le pollen entraînait une rougeur, un gonflement et des démangeaisons. C'était le premier test cutané.

Entre 1909 et 1910, apparaissent les premiers essais de *désensibilisation* aux pollens, par voie nasale (Scheppegrell) ou par injection d'extraits (Noon, Freeman, Koessler).

En 1910, Koessler en Allemagne et Meltzer aux Etats-Unis évoquent l'origine allergique de l'asthme. Cette hypothèse est reprise en France par Widal en 1914 et étendue à l'urticaire. En 1912, Schloss décrit le premier cas d'allergie alimentaire.

C'est à partir de circonstances expérimentales créées chez l'homme que devait naître l'hypothèse selon laquelle l'état allergique pouvait être lié à des facteurs circulant dans le sang permettant la transmission artificielle de cet état du sujet allergique au sujet sain. Plusieurs années plus tard, ces facteurs devaient être identifiés à des anticorps comme nous le reverrons plus loin.

Ramirez, en 1919, fait une curieuse constatation chez un de ses malades traité par des transfusions sanguines. Alors que ce sujet n'avait jamais manifesté le moindre trouble respiratoire, il souffre inopinément de violentes crises d'asthme lorsqu'il circule en fiacre peu de temps après une transfusion. Or le donneur de sang était atteint d'un asthme déclenché par le contact des chevaux. Des tests cutanés pratiqués chez le donneur et chez le transfusé étaient positifs aux squames de cheval. La transfusion de sang avait transmis au malade la sensibilisation au cheval et sa conséquence directe, l'asthme.

Cette transmissibilité de la sensibilisation devait être démontrée plus clairement encore en 1921 par deux médecins allemands, C. Prausnitz et H. Kustner. L'ingestion de poisson provoquait chez

ce dernier de violentes manifestations avec gonflement des lèvres et de la langue, congestion nasale et oculaire, urticaire, toux spasmodique, parfois même véritables crises d'asthme. Afin de démontrer l'existence d'un facteur sérique responsable de cette allergie au poisson, Kustner eut l'idée d'injecter son propre sérum par voie intradermique à Prausnitz et à d'autres volontaires. Le lendemain il injecta de manière analogue et au même endroit un extrait de poisson. Au bout de quelques minutes apparurent au point d'injection une rougeur et un gonflement témoignant d'une réaction d'hypersensibilité transmise par la première injection du sérum de Kustner à des individus normalement indifférents à l'extrait de poisson. Ces tests répétés régulièrement restèrent positifs pendant quelque jours puis la peau de Prausnitz et des autres « témoins » perdit peu à peu sa réactivité aux extraits de poisson. Il existait donc dans le sérum de Kustner une substance capable de déclencher une réaction de type allergique en présence d'un extrait de poisson. Cette substance capable de réagir même chez un individu différent de celui dans le sang duquel elle se trouvait initialement à d'abord porté le nom de *réagine*. On devait beaucoup plus tard l'identifier à un anticorps.

Il faut enfin mentionner l'introduction en 1923 par Coca du terme *atopie* repris ensuite par Cooke et encore couramment utilisé pour désigner les maladies allergiques de type immédiat (rhume des foins, asthme, certains eczémas, certaines urticaires, etc.) et le terrain particulier sur lequel elles apparaissent. Ce terme est fort imprécis puisqu'il signifie simplement « bizarre » mais à l'époque de sa naissance il avait le mérite de réunir entre elles des maladies *a priori* très différentes les unes des autres. Dans sa définition de l'atopie, Coca introduisait des notions parfaitement exactes : influence héréditaire, réactions cutanées d'apparition immédiate, responsabilité des réagines circulantes, rapprochement des syndromes tels que l'asthme et le rhume des foins. Le seul point discutable était d'en faire une forme d'hypersensibilité propre à l'homme puisque des syndromes allergiques peuvent être créés ou observés chez l'animal (les cas spontanés restant néanmoins assez exceptionnels).

Cette période clinique s'est ensuite progressivement développée et après bien des réticences prend actuellement une ampleur considérable. Il faut rendre hommage ici à ceux qui, en France, ont les premiers tenu fermement le flambeau de l'allergologie et notamment Louis Pasteur Vallery-Radot, Bernard Halpern, René Wolfromm, Jacques Sclafer, Pierre Blamoutier et Jacques Vialatte.

IV. — La période immunologique

L'allergie comme quelques autres disciplines biologiques ou médicales allait être entraînée dans le déferlement de l'immunologie au cours des vingt-cinq dernières années. L'allergie devait y acquérir définitivement les bases scientifiques longtemps entrevues sans être solidement établies. Cet aspect fondamental sera développé dans le prochain chapitre et seules seront mentionnées les étapes essentielles intéressant directement ou indirectement la compréhension des phénomènes allergiques.

A partir de 1960, sous l'impulsion de Gowans, on assiste à la réhabilitation du *lymphocyte*, globule blanc du sang longtemps considéré comme d'importance secondaire. Il représente en réalité la cellule de base de tout phénomène immunitaire.

En 1962, Miller démontre que le *thymus* est l'organe central du système immunitaire dont les organes périphériques sont constitués par la rate, les ganglions lymphatiques, les amygdales et toutes les formations lymphoïdes situées sous les muqueuses de l'appareil respiratoire et du tube digestif.

En 1963, Gell et Coombs proposent une *classification* des phénomènes allergiques. Bien que critiquable cette classification reste universellement admise.

En 1967, enfin, Ishizaka aux Etats-Unis et Johansson en Suède, identifient les anticorps réaginiques de l'allergie immédiate aux *immunoglobulines E* (IgE) dont ils précisent les propriétés au cours des années ultérieures.

CHAPITRE II

LES DIFFÉRENTES FORMES D'ALLERGIE ET LEUR MÉCANISME

I. — Rappel immunologique

Il n'est pas possible de saisir la signification exacte des phénomènes allergiques sans les situer dans le cadre des réactions immunitaires. La réaction immunitaire a longtemps été considérée uniquement comme un mécanisme de défense contre l'agression microbienne. C'est là seulement une partie du champ d'action qui lui est accordé aujourd'hui. Il serait plus juste de considérer que la réaction immunitaire rassemble les phénomènes essentiels au maintien de la *personnalité biologique.* Pour assurer cette intégrité, l'organisme humain dispose d'un système génétique capable, à partir d'un nombre très limité de familles de molécules et de types cellulaires, d'aboutir à une infinité de possibilités d'adaptation à chaque éventualité venue de l'extérieur.

Le *système immunitaire* comprend des molécules solubles capables de circuler dans le sang et la lymphe et d'apparaître dans les sécrétions muqueuses (larmes, salive et sécrétions digestives, mucus de l'appareil respiratoire ou génital, lait, etc.) et des cellules

présentes dans tous les tissus et notamment dans le sang sous la forme de leucocytes ou globules blancs (tableau I). Molécules et cellules peuvent être non spécifiques ou spécifiques. Non spécifiques, elles interviennent quel que soit l'élément étranger ou antigène. Spécifiques, elles n'interviennent que pour un antigène et un seul.

TABLEAU I. — **Rappel des éléments figurés (globules) du sang.**

On peut rapprocher (par leur aspect et leur rôle) les mastocytes des tissus, des polynucléaires basophiles du sang mais il s'agit de deux variétés de cellules bien distinctes ayant des origines et des propriétés différentes.

GLOBULES ROUGES	=	HÉMATIES ou ÉRYTHROCYTES		
PLAQUETTES	=	THROMBOCYTES		
GLOBULES BLANCS	=	LEUCOCYTES	POLYNUCLÉAIRES	NEUTROPHILES
				BASOPHILES
				ÉOSINOPHILES
			LYMPHOCYTES	
			MONOCYTES (MACROPHAGES)	

Les *molécules ou facteurs humoraux spécifiques* sont les anticorps ou immunoglobulines dont on estime le nombre approximatif à 10^{20} (1 suivi de 20 zéros) chez l'adulte. Il en existe cinq familles : les IgG, IgM, IgA, IgD et IgE (Ig = immunoglobuline) mais elles sont capables de répondre spécifiquement à environ 40 000 antigènes différents dont elles porteront la marque particulière. Une immunoglobuline est une protéine (1) spécialisée sécrétée par une cellule lymphocytaire et capable de se combiner avec l'antigène qui a déclenché sa production. Elle a le plus souvent la forme d'un Y et est constituée de deux paires de chaînes polypeptidiques,

(1) Une protéine est un composé organique formé d'acides aminés comportant obligatoirement de l'azote, du carbone, de l'oxygène et de l'hydrogène.

une paire de chaînes lourdes comportant une succession de 450 à 550 acides aminés et une paire de chaînes légères d'environ 215 acides aminés. Ces anticorps peuvent avoir de multiples fonctions mais trois sont essentielles. Par l'extrémité des deux bras de l'Y qu'ils dessinent, ils peuvent reconnaître l'antigène et se lier à lui grâce à une extrême variabilité de leur structure moléculaire. Par cette même extrémité, ils peuvent neutraliser directement un virus ou une toxine bactérienne ou parvenir à agglutiner entre elles des cellules et notamment des bactéries. Par la base de l'Y, ils possèdent des propriétés différentes pour chaque famille d'Ig, et notamment la propriété pour certaines d'entre elles d'activer des facteurs humoraux non spécifiques tel que le complément.

Les *facteurs humoraux non spécifiques* sont principalement représentés par une vingtaine de molécules protéiques sanguines qui constituent le système du *complément.* Ce système complexe est mis en alerte chaque fois que certains anticorps se réunissent à leurs antigènes spécifiques. On assiste alors à une extraordinaire activation en cascade de toutes ces molécules ou d'une partie d'entre elles et à une libération de certains fragments dont les activités contribuent puissamment à la création d'un état inflammatoire. Les trois caractères de cette *inflammation* (rougeur, chaleur, douleur) reflètent les mécanismes les plus efficaces de défense non spécifique de l'organisme. Le complément va ainsi au cours de son activation favoriser la dilatation des petits vaisseaux, leur perméabilité vis-à-vis des cellules, l'attirance des cellules phagocytaires, la phagocytose elle-même et, de plus, le fonctionnement des éléments cellulaires spécifiques de la réponse immunitaire.

Les *cellules non spécifiques* sont précisément les cellules qui assument la phagocytose, fixation, ingestion puis destruction des particules étrangères notamment des bactéries. Il s'agit de certaines variétés de leucocytes ou globules blancs du sang (tableau I), les polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, les monocytes mais également de cellules des tissus, les macrophages. Les macrophages vont coopérer avec le système cellulaire spécifique des lymphocytes en conservant et en préparant lors de la phagocytose les éléments antigéniques des particules ou cellules phagocytées de manière à les présenter le plus efficacement possible aux cellules lymphocytaires.

Le *système cellulaire spécifique* est constitué par les lymphocytes, les plus petits des globules blancs, produits comme eux dans la moelle osseuse et répartis dans le sang, la lymphe et tous les tissus lymphoïdes (thymus, ganglions, rate, amygdales, etc.). Au nombre d'environ 1 000 milliards (10^{12}) ils se répartissent en deux grandes variétés, les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Les *lymphocytes T* se regroupent dans le thymus après être nés dans la mœlle osseuse. Le thymus, mieux connu chez le veau ou l'agneau sous le nom de ris, est un organe lymphoïde situé à la base antérieure du cou et particulièrement actif chez le fœtus et le très jeune enfant. Les lymphocytes T y reçoivent leur éducation en partie grâce à l'action de facteurs hormonaux et en ressortent après y avoir acquis leur spécialisation et les moyens indispensables à la reconnaissance d'un antigène. En fait, leurs fonctions seront diversifiées ultérieurement. Certains, les lymphocytes T à mémoire, doués d'une très longue vie seront capables de reconnaître leur antigène longtemps après sa première visite. A leur mort, ils transmettent la fiche d'identité à d'autres cellules analogues perpétuant ainsi pendant plusieurs années le souvenir de l'antigène. D'autres en présence de leur antigène se multiplient et diffusent autour d'eux des médiateurs chimiques qui enrôlent d'autres lymphocytes disponibles, attirent, mobilisent des macrophages et stimulent leur activité phagocytaire.

D'autres sont capables de tuer directement les cellules étrangères grâce à de puissantes toxines.

D'autres, enfin, vont moduler le fonctionnement des lymphocytes B producteurs d'anticorps en exerçant soit un rôle stimulant (lymphocytes T auxiliaires ou *helper*), soit un rôle dépresseur (lymphocytes T répresseurs).

Les *lymphocytes B* proviennent directement de la mœlle osseuse sans passer par le thymus. Lorsqu'ils reçoivent le signal de l'antigène qui leur est propre et ceci le plus souvent grâce à la coopération d'un lymphocyte T auxiliaire, ils se transforment en plasmocytes, véritables usines à anticorps qui vont synthétiser activement l'immunoglobuline spécifique de l'antigène. Certains d'entre eux seront également doués de mémoire ou capables de moduler la réponse anticorps.

Il existe enfin d'autres variétés de lymphocytes. Les lymphocytes K ou tueurs détruisent les cellules étrangères sur lesquelles se sont fixés les anticorps. Les lymphocytes NK *(natural killer)* s'attaquent sans l'aide des anticorps à toute cellule anormale telle qu'une cellule cancéreuse. Sentinelles vigilantes et puissantes, ils assurent la surveillance immunitaire qui détecte à son point de départ la tranformation d'une cellule normale en cellule anarchique dont la multiplication aboutirait à un cancer.

II. — Les premières classifications

Elles ont mis l'accent sur le délai qui séparait le contact avec la substance déclenchante (l'antigène) et l'apparition des manifestations visibles. Ainsi s'opposaient les réactions *immédiates* de type anaphylactique apparaissant au bout de quelques minutes, ou, parfois même de quelques secondes, et les réactions *retardées* du type allergie à la tuberculine qui ne se développent qu'après plusieurs heures pour atteindre leur maximum en deux ou trois jours. La constatation d'anticorps circulants particuliers dans le premier cas et leur absence dans le second amenèrent à distinguer l'allergie immédiate où interviennent des anticorps, à l'allergie retardée à médiation cellulaire. Ces deux extrêmes restent vrais mais à côté d'eux il est apparu nécessaire de classer également plusieurs autres états d'hypersensibilité. De plus, l'opposition entre allergie humorale et allergie cellulaire ne répond pas à la réalité. Toute réaction immunitaire quelle qu'elle soit aboutit toujours à la synthèse ou à la libération de molécules protéiques, anticorps ou médiateurs par des cellules spécialisées.

III. — La classification actuelle

Proposée par deux immunologistes anglais Gell et Coombs, elle distingue quatre types de réactions allergiques définis par les facteurs impliqués et par les lésions qu'ils déterminent.

1. **Type I : Réactions anaphylactiques et allergie immédiate.** — Il correspond à la très grande majorité des réactions allergiques en pratique courante. Une des particularités de ces réactions est d'être conditionnée très souvent par un terrain héréditaire, le *terrain atopique* qui fera l'objet du chapitre suivant.

Leur mécanisme intime implique la fabrication en excès d'anticorps particuliers, les *immunoglobulines E* (IgE), dirigés contre des facteurs de l'environnement. Il est vraisemblable que cette synthèse excessive est liée à une déficience relative des lymphocytes T

TABLEAU II. — **Les quatre variétés d'allergie selon la classification de Gell et Coombs**

Classification de Gell et Coombs	I	II	III	IV
Délai par rapport à la pénétration de l'allergène	Immédiat (en réalité de quelques secondes à quelques heures)	Variable	Semi-tardif (quelques heures)	Retardé (48 à 72 heures)
Variétés	Anaphylaxie, allergie immédiate	Cytolyse	Phénomène d'Arthus Maladie sérique	Hypersensibilité à médiation cellulaire ou de type tuberculinique
Anticorps	IgE fixées sur basophiles et mastocytes	IgG ou IgM	IgG ou IgM (Ac « précipitants » formant des immuns complexes solubles) Intervention des IgE	Pas d'anticorps
Médiateurs	Histamine, Kinines SRSA = Leucotriènes NCFA, ECFA, PAF	Complément	Complément Intervention du PAF	Lymphokines libérées par les lymphocytes T sensibilisés
Maladies les plus courantes	Eczéma atopique, certaines urticaires Rhume des foins Allergie respiratoire supérieure, Asthme Choc anaphylactique	Destruction des cellules sanguines par allergie médicamenteuse	Maladie sérique, pneumopathies à précipitines (poumon de fermier, des éleveurs d'oiseaux, etc.)	Dermites ou eczéma de contact, allergie microbienne

répresseurs, les « freins » de la réponse anticorps. Il faut bien insister sur le fait qu'il ne s'agit pas d'anticorps anormaux par eux-mêmes mais uniquement par leur production exagérée. Ces anticorps IgE vont naître principalement dans les formations lymphoïdes qui tapissent les muqueuses respiratoires ou digestives au contact des antigènes (allergènes) de l'environnement. Ils vont circuler dans le sang où l'on peut les reconnaître et les doser mais leur destinée est la fixation sur certaines cellules, soit circulantes, les polynucléaires basophiles, autre variété de globules blancs (tableau I), soit tissulaires, les mastocytes disséminés dans tout l'organisme et notamment dans la peau et les voies respiratoires (fig. 1). Ces deux variétés de cellules très proches quant à leur aspect sont de fantastiques petites usines chimiques fabriquant plusieurs substances très actives stockées dans des granulations visibles au microscope. Parmi ces substances figure *l'histamine.* Les IgE circulant dans le sang vont se fixer sur la paroi des basophiles et des mastocytes. On pourrait presque dire qu'elles s'y « plantent » comme des fléchettes par la base de l'Y qu'elles forment (fig. 1). Plusieurs dizaines de milliers d'IgE peuvent ainsi occuper la surface d'une seule cellule transformée en un hérisson dont les piquants correspondraient aux bras restés libres des anticorps IgE. Le même phénomène se déroule sur des dizaines de millions de mastocytes cutanés, respiratoires ou parfois digestifs et sur les polynucléaires basophiles circulants mais rien d'apparent ne résulte de cette fixation. C'est la phase muette de sensibilisation correspondant à la mise en place de milliards de détonateurs prêts à fonctionner. Ils ne fonctionneront jamais si la substance sensibilisante qui en a provoqué la formation ne se présente plus. Par contre, si elle se présente après la phase de sensibilisation et si elle

1er temps :
sensibilisation

Le macrophage capte et détruit l'allergène mais alerte le lymphocyte T qui, lui-même, stimule le lymphocyte B à se transformer en plasmocyte qui fabrique les IgE spécifiques de l'allergène.

2e temps :

Les IgE se fixent sur les mastocytes ou les polynucléaires basophiles après avoir circulé dans le sang.

3e temps :
déclenchement

L'allergène se présente à nouveau, et, cette fois, en s'unissant aux IgE fixées sur les mastocytes et basophiles, va provoquer la dégranulation et la libération des médiateurs. Ces derniers vont exercer leurs effets sur les fibres musculaires lisses et les petits vaisseaux, et recruter d'autres cellules effectrices.

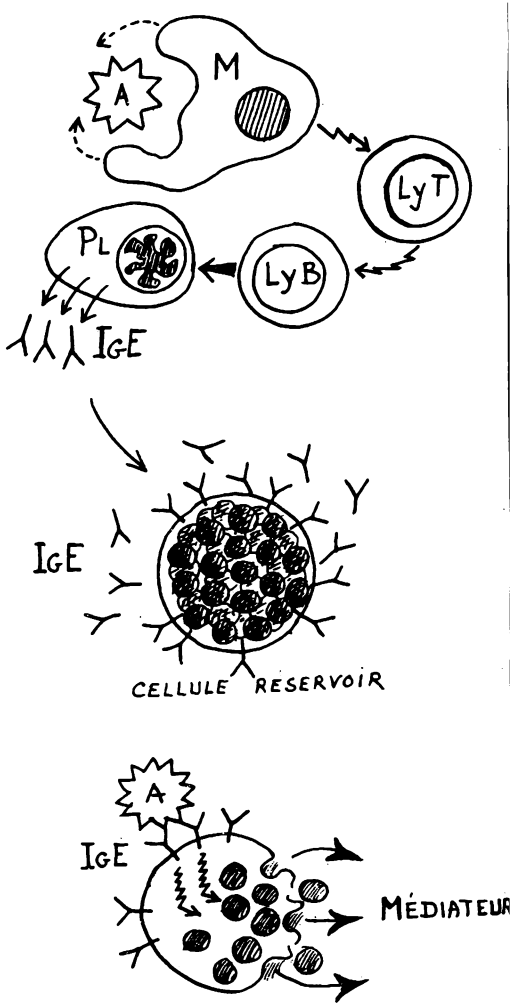

Fig. 1. — Les principales étapes de l'allergie de type I.

parvient, soit par voie sanguine, soit à travers la muqueuse au contact des mastocytes des tissus, le déclenchement de la réaction allergique se produit (fig. 1). L'allergène se combine aux bras restés libres des IgE qui aussitôt transmettent un signal à l'intérieur de la cellule. Par une succession de réactions en chaîne activées ou freinées par des dispositifs très complexes, les granulations contenant les *médiateurs* sont dirigées vers la périphérie de la cellule. A côté des médiateurs déjà présents tels que l'histamine, de nouveaux médiateurs sont synthétisés dans ces granulations qui, parvenues contre la paroi cellulaire, ou bien sont expulsées et se vident secondairement ou bien déversent d'emblée leur contenu à l'extérieur. Ainsi en un temps souvent très court sont libérées des substances extrêmement actives, les *médiateurs* de l'allergie immédiate responsables des symptômes de la maladie allergique.

Lorsqu'on évoque les médiateurs de l'allergie immédiate, on pense avant tout à l'histamine. Elle fut historiquement la première reconnue et son rôle important ne saurait être remis en question. Mais elle n'est que la doyenne d'une série de substances dont l'intervention est également décisive. On comprend ainsi que les médicaments antihistaminiques ne puissent exercer qu'une protection partielle dans la plupart des états allergiques.

L'histamine libérée par la dégranulation des basophiles et des mastocytes dilate les petits vaisseaux et les rend plus perméables permettant à leur contenu d'en sortir et de provoquer les gonflements plus ou moins localisés désignés sous le nom d'*œdèmes*. Le même effet entraîne sur les surfaces muqueuses un *excès de sécrétions* qui va concourir à l'obstruction bronchique dans l'asthme, provoquer de la toux au niveau des grosses bronches et de la trachée, un

écoulement dans les fosses nasales, un larmoiement oculaire, une diarrhée au niveau de l'intestin, etc. L'histamine, de plus, *contracte* intensément les fibres musculaires lisses des parois bronchiques et déclenche ainsi le spasme bronchique brutal caractéristique de l'asthme.

A côté de l'histamine, les granulations des basophiles et des mastocytes contiennent à l'état préformé, immédiatement disponibles, deux facteurs dont le rôle est d'attirer d'autres cellules bien déterminées. L'un est le NCF *(neutrophil chemotactic factor)* qui attire les polynucléaires neutrophiles. L'autre est l'ECF *(eosinophil chemotactic factor)* qui attire les polynucléaires éosinophiles. Cette *mobilisation* d'autres cellules a pour effet, à la fois, de prolonger l'état inflammatoire provoqué par les médiateurs actifs sur les vaisseaux (tels que l'histamine) et, à la fois, d'en limiter l'extension. Ce n'est pas par hasard qu'il se trouve dans les granulations des polynucléaires éosinophiles au moins trois antagonistes des autres médiateurs libérés par le basophile. Comme dans beaucoup d'autres circonstances biologiques, on assiste au cours de la réaction allergique à une succession d'interventions renforçant ou réprimant les effets observés. Ainsi peuvent se comprendre la multiplicité des résultats, leur variabilité dans le temps et l'insensible passage du phénomène normal physiologique au phénomène anormal pathologique.

A côté des médiateurs préformés dans les granulations des mastocytes et des basophiles, histamine, NCF et ECF, un autre groupe va être fabriqué instantanément au moment du contact entre allergène et IgE et va ainsi être libéré avec les précédents. Il s'agit du PAF ou facteur d'activation plaquettaire et des leucotriènes. Les plaquettes sont des petites cellules sans noyau qui circulent dans le sang à côté des globules rouges et blancs et qui jouent un rôle important dans le déclenchement de la coagulation sanguine. Le PAF des basophiles va les activer, les amener à se grouper entre

eux et à libérer des facteurs actifs sur les petits vaisseaux et sur les muscles lisses (histamine chez certains animaux mais non chez l'homme). C'est un deuxième exemple d'une prolongation des effets des premiers médiateurs libérés. Enfin les leucotriènes plus récemment identifiés comprennent une série de dérivés de l'acide arachidonique parmi lesquels trois étaient plus anciennement connus sous le nom de SRS ou *slow reacting substance* ainsi nommée parce qu'elle avait les mêmes effets que l'histamine mais plus lents à apparaître et plus prolongés. Mais en plus des leucotriènes C, D et E qui groupent les effets de la SRS, existent par la même voie métabolique des substances capables d'assurer la régulation de l'attraction des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et la libération des principes enzymatiques qu'ils contiennent. On trouve donc dans cette voie de l'acide arachidonique un renfort pour l'attraction des autres cellules et un troisième exemple, par la SRS, d'une prolongation des effets des premiers médiateurs.

L'ensemble de ces médiateurs va ainsi associer diversement : contraction des fibres musculaires lisses, dilatation des petits vaisseaux, transsudation de leur contenu et effets inflammatoires divers. Les conséquences de ce phénomène sont souvent brutales, parfois dramatiques, mais en l'absence d'une évolution rapidement mortelle, la régression peut être rapide, sans laisser derrière lui de destruction tissulaire ni de cicatrice. Ce type d'allergie correspond aux réactions anaphylactiques et aux manifestations d'allergie immédiate qui englobent l'asthme, le rhume des foins, certaines urticaires, certains eczémas, des phénomènes d'intolérance digestive et beaucoup d'autres manifestations qui seront revues plus loin.

2. **Type II : Allergie cytotoxique.** — Un phénomène cytotoxique consiste en une attaque et en une destruction d'une cellule. Il est donc habituel de faire rentrer dans ce groupe des phénomènes immunologiques qui entraînent par exemple une destruction des globules rouges par incompatibilité sanguine ou auto anticorps (anticorps dirigés anormalement contre un constituant de l'organisme qui les a fabriqués). Dans le domaine allergique proprement dit sont rassemblés surtout dans cette catégorie des accidents d'allergie médicamenteuse. Un médicament de petit poids moléculaire ou un dérivé de ce médicament parvient par un malencontreux hasard à se fixer sur la paroi d'une cellule, par exemple, d'un globule blanc ou rouge, ou d'une plaquette. Le médicament qui était trop petit pour être antigénique à lui seul (on l'appelle alors *haptène*) bénéficie de la masse considérable de la cellule qui le porte et devient capable d'entraîner la formation d'anticorps de la famille des IgG et des IgM. Ces anticorps spécifiques du médicament vont se lier au médicament fixé sur la cellule, exactement

comme s'il s'agissait d'un constituant antigénique propre à la cellule. Le complément toujours disponible s'active au contact de l'ensemble antigène (cellule) + anticorps et détruit la cellule, innocente victime de ce phénomène fortuit. Ainsi s'expliquent des destructions cellulaires massives de globules rouges (hémolyse), de polynucléaires (agranulocytose) ou de plaquettes (thrombocytolyse) attribuables à des allergies médicamenteuses.

3. **Type III : Allergie à complexes immuns.** — On appelle *complexe immun* la réunion d'un petit nombre d'antigènes à un petit nombre d'anticorps. L'ensemble réalisé n'est pas assez gros pour être rapidement éliminé par phagocytose et peut ainsi demeurer un certain temps dans les tissus ou le sang circulant. De tels complexes naissent lorsque les anticorps formés vis-à-vis d'antigènes se trouvent dans certaines proportions en présence les uns des autres. L'inconvénient notable de ces complexes est leur fâcheuse tendance à activer des facteurs tels que le complément ou à stimuler des cellules qui contribuent au développement d'une réaction inflammatoire nocive. Celle-ci se produit dans les tissus où se trouvent les complexes immuns. Mais si ces derniers cheminent dans la circulation sanguine, ils se bloquent du fait de leur taille en des endroits rétrécis tels que petits vaisseaux de la peau ou du cerveau, ou bien encore sont arrêtés par certaines membranes des reins ou des articulations. De telles éventualités seront revues plus loin à propos des exemples précis que sont la maladie du sérum et les maladies pulmonaires à précipitines ou alvéolites allergiques.

4. **Type IV : Allergie retardée à médiation cellulaire.** — L'exemple historique en est l'allergie à la *tuberculine.* La réponse immunitaire qui en est la base ne fait pas intervenir des anticorps circulants. La substance sensibilisante provoque simplement une modification des *lymphocytes* éduqués par le thymus

qui deviennent capables de reconnaître avec une extrême précision cette substance sensibilisante (antigène). Lors d'un contact ultérieur, les lymphocytes sensibilisés vont se multiplier activement et sécréter des médiateurs, les *lymphokines* qui vont amplifier la mobilisation et l'information d'autres cellules de l'environnement immédiat (lymphocytes et macrophages). L'accumulation de ces cellules et les produits sécrétés peuvent se limiter à une inflammation très localisée. C'est le cas habituel des réactions allergiques à la tuberculine après une cuti-réaction ou une intradermo-réaction. Mais dans d'autres cas, la réaction inflammatoire de l'allergie retardée peut s'étendre et entraîner des lésions des tissus où elle se développe. C'est le mécanisme habituel des maladies cutanées provoquées par le contact répété de certaines substances antigéniques, les dermites ou eczémas de contact. La complexité des phénomènes cellulaires impliqués dans une telle réaction explique aisément le temps prolongé nécessaire à son extériorisation d'où le terme d'allergie retardée.

IV. — Les fausses allergies

Le qualificatif allergique est très souvent appliqué abusivement à divers phénomènes qui, s'ils peuvent avoir l'apparence d'une réaction allergique, n'en ont nullement le mécanisme immunologique.

1. **Phénomènes toxiques.** — Il est fréquent d'attribuer à un accident allergique les réactions générales parfois impressionnantes qui succèdent à une anesthésie locale, par exemple pour une extraction dentaire. Un tel accident peut être d'origine allergique mais le plus souvent il est lié à la toxicité propre de l'anesthésique qui pénètre malencontreusement dans

un petit vaisseau. Une telle éventualité s'observe également lors d'accidents consécutifs à une piqûre d'insecte si par malheur le dard pénètre dans un petit vaisseau de la peau et y injecte directement le venin toxique.

2. **Ingestion d'histamine.** — La chair de certains poissons tels que le thon, certaines préparations de charcuterie, certains vins sont riches en histamine. Normalement les quantités importantes d'histamine qui risquent d'être ainsi ingérées sont détruites par une enzyme, l'*histaminase.* Lorsque cette destruction est en défaut, quelquefois du fait d'une altération même légère de l'aliment en cause, l'histamine provoque des manifestations générales (malaise, hypotension), ou locales (urticaire, diarrhée) qui n'ont rien à voir avec le mécanisme immunologique d'un phénomène allergique.

3. **Libération d'histamine non allergique.** — Il existe des aliments et des médicaments capables de faire libérer l'histamine des cellules qui la contiennent (basophiles, mastocytes) sans l'intervention d'un mécanisme immunologique donc en l'absence de toute sensibilisation préalable. C'est le cas d'un composé du blanc d'œuf (ovomucoïde), de nombreux poissons, des fraises, des tomates, du chocolat, de l'alcool, de certains antibiotiques, d'opiacés, de produits iodés et notamment des produits de contraste utilisés en radiologie, etc. Il est fréquent d'entendre parler, à tort, d'allergie à ces aliments ou à ces médicaments puisque les phénomènes qui en résultent sont très proches, parfois graves et souvent imprévisibles mais d'un mécanisme différent.

4. **Pseudo-allergies d'origine physique.** — La même erreur par excès concerne les soi-disant aller-

gies au soleil, à la chaleur, au froid ou à l'eau qui se traduisent habituellement par des signes cutanés tels que rougeurs intenses, eczéma ou urticaire.

Les *réactions au soleil* ou photosensibilisations peuvent être favorisées par la prise de certains médicaments qui déclenchent des phénomènes toxiques pour la peau en présence de rayons ultra-violets. Mais il existe par ailleurs des phénomènes de photoallergie au cours desquels l'irradiation déclenche la libération de constituants de la peau qui deviennent antigéniques et provoquent une réelle sensibilisation allergique. Là encore, le phénomène peut être favorisé par certains médicaments (sulfamides, acide paraaminobenzoïque, prométhazine, etc.). Les *urticaires au froid ou à l'eau* répondent également à des mécanismes complexes qui traduisent une réactivité cutanée anormale aux variations de température et exceptionnellement l'existence de substances anormales (cryoglobulines) dans le sang. Mais il ne s'agit pas d'un phénomène immuno-allergologique.

5. **Idiosyncrasie.** — On désigne ainsi un phénomène de sensibilité anormale à une substance, notamment un médicament, lié non à un mécanisme immunologique mais plus probablement à une particularité métabolique d'origine génétique. Ainsi des sujets, souvent apparemment normaux, transforment des médicaments ou ressentent certains de leurs effets d'une façon qui leur est propre. Il peut en résulter des manifestations d'allure allergique. Le cas le mieux connu est celui de l'asthme provoqué par l'aspirine et des multiples manifestations que peuvent déclencher divers médicaments de la douleur et de l'inflammation sans aucune participation immuno-allergique.

Tous ces exemples de « fausses » allergies, extrêmement courants, doivent surtout rendre prudent et circonspect lorsqu'un malade *se croit allergique à un très grand nombre* de facteurs alimentaires ou médicamenteux.

CHAPITRE III

LE TERRAIN ALLERGIQUE ET SON HÉRÉDITÉ

I. — L'atopie

Le terme atopique qui signifie étrange, inattendu, a été utilisé en 1923 par Coca et Cooke pour caractériser les manifestations allergiques qui semblaient héréditaires et familiales. Il reste applicable à de nombreuses manifestations allergiques de type immédiat, telles qu'eczéma, urticaire, rhume des foins, asthme, etc., mais non aux autres variétés d'hypersensibilité de type II, III ou IV. Ainsi parlera-t-on d'une part d'eczéma atopique avec une composante héréditaire certaine et d'autre part d'eczéma de contact de type IV qui n'a plus rien à voir avec le terrain atopique. Enfin, bien qu'il s'agisse d'une hypersensibilité immédiate classée en type I, le *choc anaphylactique* déborde le cadre des manifestations atopiques. Il n'est pas exclu qu'il réponde à un terrain particulier encore mal défini.

II. — Les critères biologiques de l'atopie

L'idéal serait de caractériser ce terrain atopique par un test biologique. C'est vers cet objectif que tendent depuis longtemps différentes méthodes dont malheureusement aucune n'a de valeur absolue.

La richesse du sang ou des sécrétions muqueuses du nez, de la gorge ou des bronches en polynucléaires *éosinophiles* est un bon critère mais ses défaillances par excès ou par défaut sont possibles. En 1946, Benda et Urquia ont signalé l'absence dans le sang des atopiques d'un facteur protégeant le cobaye contre le spasme bronchique provoqué par l'histamine mais il est vite apparu que ce facteur *protecteur* n'était présent que dans une fraction de la population normale. En 1952, Parrot puis, en 1961, Mikol et Renoux décrivent des méthodes de laboratoire permettant de caractériser le sérum sanguin de l'atopique par l'absence ou l'insuffisance de facteurs neutralisant les effets de l'histamine (pouvoir *histaminopexique*, agglutination des particules de *latex* enrobées d'histamine). Mais là encore, on observe une concordance avec la réalité du terrain atopique qui ne dépasse pas 80 à 85 %, donc avec une marge d'erreur non négligeable.

Avec leur découverte et la démonstration de leur rôle essentiel dans les accidents allergiques de type I, il était naturel de chercher à établir une corrélation entre le taux sanguin des anticorps de type *IgE* et la probabilité d'un terrain atopique. Il est indiscutable que le taux moyen d'IgE d'une population atopique est très significativement supérieur au taux observé dans une population non atopique mais les causes d'erreurs sont fréquentes à l'échelle individuelle. Des chiffres élevés peuvent s'observer lors d'infestations parasitaires ou en cas de phénomènes anaphylactiques ; des chiffres normaux sont parfois constatés chez d'authentiques atopiques (20 à 40 % selon les diverses statistiques). L'élévation des IgE sériques est donc un argument de plus à retenir en faveur de l'atopie mais il n'a, lui non plus, rien d'absolu.

III — L'hérédité du terrain atopique

Dès que l'asthme fut connu, décrit et bien analysé la fréquence de son caractère familial fut reconnue. Vers 1916, la première étude importante sur environ 500 allergiques certains retrouve dans la moitié des cas des antécédents familiaux d'atopie. Cette proportion tombe à environ 15 % dans une population témoin. Les très nombreux travaux qui se sont accumulés depuis, notamment chez les jumeaux, confirment la prédisposition héréditaire des maladies atopiques mais l'expression de ces maladies reste en grande part sous la dépendance de l'environnement. D'une manière générale, on peut admettre que lorsque les deux parents n'ont pas de terrain prédisposé, le risque d'atopie est de l'ordre de 13 % chez l'enfant et son extériorisation souvent tardive. Lorsqu'un des parents est atopique, environ un tiers des enfants le sera aussi. La proportion atteint 50 % avec une révélation souvent précoce lorsque le terrain atopique se retrouve chez les deux parents. Mais il faut bien insister sur le fait que seules doivent être prises en compte les manifestations atopiques et non les symptômes d'allergie au sens large du terme.

Un autre exemple frappant peut être tiré de l'étude des 296 habitants de l'île de Tristan da Cunha perdue au milieu de l'Atlantique Sud. Près de 90 % d'entre eux sont asthmatiques. Or ils descendent tous de quinze immigrés dont trois étaient, semble-t-il, asthmatiques. A l'opposé certaines ethnies comme les Esquimaux, les Papous de Nouvelle-Guinée et les Indiens d'Amérique du Nord en sont pratiquement indemnes.

En fait, la complexité du problème est bien illustrée lorsque l'on considère précisément le cas particulier de l'asthme. Le facteur héréditaire atopique y intervient souvent mais il n'est pas le seul en cause. Un facteur d'hyperréactivité bronchique participe aussi à l'éclosion de la maladie. C'est donc la concordance en proportion d'ailleurs variable d'au moins deux facteurs héréditaires qui permettra l'éclosion de l'asthme dans des conditions particulières d'environnement.

Le rôle important de cet environnement et, peut-être surtout, de son changement est bien illustré par l'enquête de Morrison Smith. Considérés dans leur propre pays, les enfants noirs ou jaunes sont beaucoup plus rarement asthmatiques que les jeunes anglais. Lorsqu'on étudie ces trois populations scolaires à Birmingham, la plus forte prévalence de l'asthme est observée chez les Noirs nés en Grande-Bretagne, puis chez les Jaunes nés au Kenya qui dépassent alors les Européens nés en Grande-Bretagne. Les Noirs nés en Afrique et les Jaunes nés en Asie sont beaucoup moins atteints. Les *changements précoces* de l'environnement se sont donc montrés capables de modifier la prédisposition liée à l'hérédité raciale.

Les plus grandes incertitudes entourent encore les modalités de transmission héréditaire du terrain atopique mais l'accord se fait actuellement sur une hérédité multifactorielle dont on entrevoit seulement la complexité.

IV. — Les contrôles génétiques possibles

Depuis quelques années nos connaissances ont considérablement progressé dans le domaine du contrôle génétique de la réponse immunitaire.

Il existe chez les souris des souches qui répondent bien à la stimulation de la fabrication des IgE. A ces souches *bonnes répondeuses* s'opposent d'autres souches *mauvaises répondeuses.* Il ne s'agit pas dans ce dernier cas d'une incapacité à répondre mais bien plutôt d'une efficacité de la régulation qui limite la réponse. Le sujet atopique pourrait alors être considéré comme doué génétiquement d'un système de synthèse des anticorps IgE moins sensible que le sujet normal aux incitations freinatrices probablement liées aux lymphocytes suppresseurs. Il serait donc un très bon (ou un trop bon) répondeur. Des études réalisées chez des jumeaux humains ont démontré que le taux d'IgE sériques était déterminé génétiquement mais de nombreux facteurs pouvaient également intervenir dans ses variations apparentes.

V. — Liens avec le système d'histocompatibilité

Le *système HLA (human leukocytes A)*, découvert par J. Dausset, est à la base d'un marquage très précis des cellules de chaque individu par des antigènes superficiels déterminés par des gènes portés par la sixième paire de chromosomes. Cette marque génétique fait que chaque individu est presque certainement différent de son voisin. Les possibilités de combinaison sont extrêmement élevées et expliquent notamment le rejet des greffes d'organes si on ne s'efforce pas de rechercher la similitude la plus proche possible ou d'obvier par divers traitements aux différences qui subsistent.

La recherche des liens entre les groupes HLA et le terrain atopique a fait l'objet de multiples travaux encore peu démonstratifs. Toutes les études réalisées sans tenir compte de l'allergène responsable n'ont pas abouti à des conclusions significatives. Par contre, en se limitant aux sujets allergiques aux pollens, et mieux encore, en ne prenant en compte qu'un allergène purifié d'un pollen précis, il semble être démontrée une association significative entre un groupe HLA et la sensibilisation atopique. Il ne s'agit là encore que d'un bref aperçu d'une liaison possible mais on conçoit l'intérêt futuriste que peut représenter l'indice génétique du terrain atopique dans une population donnée. Les divergences des résultats acquis ne peuvent que confirmer l'extraordinaire complexité de la prédisposition au terrain atopique. Il faut de toute évidence l'attribuer non pas à un gène unique mais à un ensemble de gènes. Si, en effet, il a parfois été possible de mettre en évidence chez diverses familles atopiques la transmission d'un gène HLA précis, ce gène varie d'une famille à une autre. Il n'est donc pas possible de lier à ce seul gène la transmission du terrain atopique.

En conclusion, deux contrôles génétiques sont vraisemblablement associés dans cette transmission. L'un est exercé par un ou plusieurs gènes affectant la *synthèse des IgE* et indépendant du système majeur d'histocompatibilité. L'autre serait lié au complexe majeur d'histocompatibilité et s'exercerait sur la production de tous les anticorps et notamment des IgE *spécifiques d'un antigène* particulier.

CHAPITRE IV

LES SUBSTANCES ALLERGISANTES

I. — Généralités sur les allergènes

On appelle les substances allergisantes des *allergènes*, terme qui concilie leur fonction, celle d'un antigène, et leur effet, l'allergie. Un antigène se définit comme une substance capable de provoquer une réponse immunitaire et d'en subir les conséquences en s'unissant soit avec l'anticorps, soit avec le lymphocyte sensibilisé qui en sont la ou les traductions. Un antigène est en général une grosse molécule, le plus souvent une protéine, mais peut également être une petite molécule appelée *haptène* (du grec ἅπτειν, lier).

Ce dernier, pour exercer sa fonction antigénique s'unit avec une protéine quelconque à laquelle il confère sa spécificité. On peut de manière imagée admettre que, pour exercer une fonction antigénique, il faut associer une certaine masse apportée par la molécule protéique et une toute petite fraction qui peut en faire partie naturellement ; l'antigène est alors la protéine dans son ensemble. Mais souvent la petite fraction ou haptène possède une spécificité antigénique et s'unit à une protéine pour devenir antigène vrai (ou immunogène). Dans cette seconde éventualité l'anticorps ou le lymphocyte sensibilisé résultant de la réponse immunitaire peut s'unir à l'haptène qu'il soit ou non lié à sa protéine porteuse.

Les allergènes peuvent être classées en fonction de leur nature ou de leur origine mais habituellement on considère leur mode de pénétration dans l'organisme lors de la sensibilisation. Les *pneumallergènes* pénètrent par voie respiratoire : les *trophallergènes* pénètrent par voie digestive et les *allergènes de contact* par voie cutanéo-muqueuse ; les allergènes *microbiens* et *parasitaires* sensibilisant par les diverses voies qui dépendent de la localisation du foyer microbien ; les allergènes *médicamenteux* exercent leur action par toutes les voies possibles d'introduction des médicaments ; les insectes piqueurs enfin, sensibilisent par les produits divers qu'ils injectent par leur dard ou leurs pièces buccales. Quels qu'ils soient, la plupart de ces allergènes font partie de l'environnement habituel et s'ils sont toujours capables de provoquer une réponse immunitaire, en tant que substance étrangère à l'organisme, ils n'entraînent des manifestations pathologiques que chez les sujets allergiques aptes à extérioriser cette sensibilisation.

II. — Sensibilisation respiratoire

La pénétration dans l'appareil respiratoire de substances qui seront responsables de troubles divers, parfois graves évoque à tort la notion de pollution atmosphérique. En fait, les pneumallergènes sont dans l'immense majorité des cas des substances non polluantes et inoffensives en elles-mêmes.

La *poussière de maison* est probablement un des allergènes le plus souvent rencontrés et on peut affirmer qu'elle existe dans toute maison habitée avec une remarquable constance sous toutes les latitudes dans des circonstances climatiques précises.

Cette constance implique une hétérogénéité qui, par elle-même, établit un certain équilibre écologique comprenant :

— de minuscules débris d'origine animale, provenant de petits fragments de peau morte, de poils, de cheveux ;
— de minuscules fragments de fibres textiles animales ou végétales souvent dégradés par les moisissures ;
— des moisissures et des levures ;
— et surtout depuis les travaux de Vorhoost, des insectes microscopiques, les *acariens* que les Anglo-Saxons désignent par le terme de « mites » mais sans aucun rapport avec nos dévoreuses de lainages. Ces acariens appartiennent au groupe des dermatophagoïdes, dénomination qui a le mérite de préciser leur mode alimentaire préféré, les squames de peau humaine. On les trouve volontiers en milieu humide et tempéré dans les literies et les matelas qui leur assurent à la fois la nourriture et le logement. Hostiles par contre à l'altitude, ils disparaissent pratiquement au-dessus de 1 000 mètres.

Quelle que soit la prédominance allergénique d'un de ses composés, la poussière de maison sera responsable sous nos climats, de manifestations le plus souvent automno-hivernales en rapport direct semble-t-il avec le brassage aérien lié au chauffage et notamment aux chauffages modernes qui mobilisent en permanence les poussières domestiques. Le froid n'y joue par contre aucun rôle ; la fréquence de l'allergie à la poussière en Afrique du Nord en est la preuve mais, sous les climats chauds, les manifestations n'ont plus leur rythme saisonnier évocateur.

Les *grains de pollens* sont surtout à l'origine du rhume des foins ou pollinose nasale mais ils peuvent provoquer d'autres manifestations allergiques. Indispensables à la reproduction du monde végétal, d'une taille variant de 10 à 200 millièmes de millimètres, c'est par milliers de tonnes qu'ils sont fabriqués chaque année et transportés, soit par des insectes, soit par le vent lorsqu'ils sont suffisamment légers. On peut alors les retrouver à des dizaines de kilomètres de leur point de départ.

Diverses méthodes permettent de recueillir journel-

lement les grains de pollens de l'atmosphère en un lieu donné, de les identifier et de les compter. On parvient ainsi à établir un calendrier pollinique propre à chaque région. Dans les pays anglo-saxons où la pollinose atteint une énorme population, certains quotidiens d'information générale publient chaque jour la densité pollinique avec autant de sérieux que les cours de la Bourse.

La grande saison pollinique est celle des graminées qui sévit en moyenne du 15 mai au 15 juillet dans la région parisienne, deux à trois semaines plus tôt dans le midi de la France, deux à trois semaines plus tard en montagne. On peut ainsi imaginer les pénibles semaines que traversera un sujet allergique aux pollens de graminées s'il réside au printemps en Provence, remonte au début de l'été en région parisiennne, et passe ses vacances en août dans les Alpes...

La saison des graminées est précédée par celle des pollens d'arbres dès le début de mars avec notamment ceux des platanes, fin avril à Paris. Au sud de la Loire, les pollens de pariétaire sévissent de mai à octobre. A la fin de l'été et en automne, ce sont les composées et notamment l'armoise. L'*ambrosia* ou *ragweed* qui fait éternuer et pleurer plusieurs millions d'Américains ne se rencontre actuellement que dans la région lyonnaise où elle est responsable de pollinoses sévères en août et septembre.

Loin derrière les pollens, de très nombreuses *substances d'origine végétale* peuvent être allergisantes par voie respiratoire : les fibres de lin, de coton, de chanvre et de jute, les graines et les tourteaux de lin, de soja et de ricin, les farines, les poussières de paille ou de foin, les gommes végétales, les poudres de rhubarbe, de lycopode et d'ipéca et bien d'autres encore.

Les *allergènes d'origine animale* comprennent les

poils, les plumes et les squames provenant des débris du renouvellement de la peau.

Les *poils* les plus sensibilisants sont ceux du chat, du hamster, du cobaye, de la souris, de la chèvre, du mouton (donc la laine), du chameau et du lapin. Les fourrures, en dehors du lapin, sont peu allergisantes, réserve faite de certains apprêts ou colorants utilisés dans leur préparation.

Les *plumes* constituent un allergène majeur dans la literie et les coussins beaucoup plus que sur les oiseaux vivants de ferme ou d'appartement.

Les *squames* cutanées enfin et surtout celles du cheval, du bétail et du chien sont également sensibilisantes. Les squames de cheval sont de puissants allergènes pouvant être à l'origine de sensibilisations graves étendues à d'autres substances d'origine équine telles que la viande ou le sérum utilisé dans les préparations de sérums antitoxiniques comme le sérum antidiphtérique ou antitétanique.

Les *moisissures* atmosphériques sensibilisantes sont le plus souvent des moisissures présentes sur des végétaux notamment sous les climats humides et chauds. Présentes dans l'atmosphère en toutes saisons, certaines sont plus abondantes en été *(cladosporium, alternaria, stemphyllium)* ; d'autres sont considérées comme des moisissures prédominant à l'intérieur des maisons *(penicillium, aspergillus)*.

Enfin il faut considérer tout à fait à part les substances présentes dans l'air respiré et responsables des sensibilisations désignées sous le nom de maladies pulmonaires à précipitines ou *alvéolites allergiques extrinsèques*. Il s'agit, comme il a été vu plus haut, d'une allergie de type III. Les allergènes en cause sont alors le plus souvent, soit des moisissures qui se développent sur divers milieux et notamment sur le foin, soit des produits animaux et en particulier les

déjections desséchées des oiseaux de ferme ou d'appartement (tourterelles, pigeons, perruches, serins).

III. — Sensibilisation digestive

Les trophallergènes sensibilisent par voie digestive. Ce sont évidemment avant tout des aliments.

Le *lait de vache*, on l'oublie trop souvent, est avant tout un aliment naturel du petit veau. Il peut sensibiliser au tout début de la vie par la lactalbumine, la lactoglobuline ou plus rarement la caséine qu'il contient et qui portent la marque de leur origine animale. Une sensibilisation au lait peut s'étendre à tous les produits laitiers (fromages, beurre).

L'*œuf* contient plusieurs substances très allergisantes ; l'une d'elles, la conalbumine peut provoquer une réaction croisée avec la viande de l'oiseau correspondant. Ainsi un sujet sensibilisé à ce composant de l'œuf de poule risquera-t-il d'être également intolérant à la viande de poulet. Toutes les *viandes* sont allergisantes avec une prédominance pour le porc. Là encore des réactions croisées peuvent s'observer (par exemple entre squames de cheval entraînant des réactions respiratoires et viande de cheval entraînant des réactions digestives).

Les *poissons* sont à l'origine de sensibilisations spécifiques ou le plus souvent étendues à plusieurs espèces. Il en est de même des *mollusques* et surtout des *crustacés*, tous ces aliments déclenchant des accidents parfois dramatiques, même lorsqu'ils se trouvent en très petite quantité dans des sauces ou des potages.

Parmi les *céréales*, la gliadine du blé et du seigle, les protéines du soja peuvent être allergisantes alors que l'avoine, l'orge, le manioc et le sarrasin ne le sont que très exceptionnellement.

Tous les *légumes* et notamment les pommes de terre, les petits pois et le céleri, tous les fruits et en particulier les fruits rouges, les agrumes et les fruits secs sont des allergènes potentiels. Ils peuvent être également les véhicules innocents de moisissures sensibilisantes, comme peuvent l'être le pain, les confitures ou les fromages fermentés. Le chocolat peut sensibiliser par le cacao, les fécules, les œufs ou le lait qu'il contient souvent.

Cette liste inquiétante d'aliments capables de sensibiliser le sujet allergique ne doit pas faire oublier les fausses allergies qu'on leur attribue parfois et qui ont été évoquées précédemment. On doit par contre y ajouter les multiples *conservateurs* et *colorants* des confiseries ou conserves diverses responsables de sensibilisations indiscutables et étendues à tous les aliments susceptibles de les contenir.

IV. — Sensibilisation cutanée

De très nombreuses substances peuvent sensibiliser en pénétrant par la peau. Si leur masse moléculaire est trop faible pour qu'elles puissent exercer leur fonction d'antigène, elles se combinent au passage avec des protéines du revêtement cutané et deviennent ensuite capables de provoquer une réaction allergique. Cette liaison avec un constituant normal de la peau est favorisée par les altérations traumatiques ou caustiques, ainsi que par les substances dégraissantes telles que savons et détergents. Mais il s'agit alors le plus souvent d'une allergie retardée (de type IV) où seules interviennent les cellules immunitaires et qui provoque un eczéma extrêmement tenace.

Ces allergènes dits de contact comprennent :

— Des substances végétales telles que sèves d'arbre, sucs végétaux, jus de fruits ou fleurs ;

— des produits cosmétiques tels que teintures, décolorants, lotions, laques, parfums, fards, crèmes, savons, déodorants ou vernis à ongles ;
— des produits domestiques tels que lessives, détachants, produits de nettoyage ;
— des produits d'usage professionnel, dont la liste interminable pose de délicats problèmes en médecine du travail, tels que ciment, résines, huiles industrielles, décapants, métaux divers avec une place toute particulière pour le nickel ;
— des vêtements ou des chaussures par les colorants, leurs apprêts, leurs teintures mais aussi par leur nature même lorsqu'ils comportent du cuir, du caoutchouc ou des constituants métalliques.

V. — Les autres possibilités de sensibilisation

1. **Les microbes.** — La plupart des agents microbiens et plus spécialement les bactéries, les champignons et les levures sont capables d'induire une hypersensibilité retardée, mais ils semblent également capables d'intervenir dans des phénomènes d'allergie immédiate. Leur voie de sensibilisation est alors conditionnée par la localisation d'un foyer microbien souvent latent.

Parmi les *bactéries*, ce sont les streptocoques et les staphylocoques qui sont le plus souvent impliqués ; parmi les *champignons* microscopiques, le trichophyton et l'épidermophyton ; parmi les *levures* le *candida albicans* mieux connu sous le nom poétique de muguet. Enfin les allergènes parasitaires comportent surtout les vers ou helminthes, tels que les taenias et les botriocéphales localisés dans l'intestin et sensibilisant par leurs produits excrétés directement ou après dégradation, mais aussi les parasites ayant une migration larvaire tissulaire tels que les ascaris, les douves et les ankylostomes. Par le contact étroit qu'ils ont avec les tissus de

l'hôte, ils peuvent être fortement sensibilisants. Il est cependant à noter que les maladies allergiques sont rares chez les individus et dans les populations très fortement parasitées (voir chap. IX).

2. **Les insectes piqueurs.** — Les moustiques peuvent sensibiliser par les sucs digestifs qui pénètrent avec leurs pièces buccales mais les sensibilisations les plus redoutables sont le fait des *hyménoptères* qui piquent par leur aiguillon caudal. Les venins des guêpes, abeilles, frelons et bourdons ont une composition chimique bien précise qui en font les allergènes les mieux connus et les plus purs. Il est également possible que certains composants du corps des insectes puissent être à l'origine de sensibilisation par voie respiratoire.

3. **Les médicaments.** — Comme beaucoup d'autres substances chimiques bien déterminées ils peuvent déclencher tous les types d'hypersensibilité et notamment des allergies immédiates et ceci par toutes les voies possibles d'introduction : voie digestive, respiratoire, cutanée, sous-cutanée, intramusculaire ou veineuse.

Un médicament peut être directement sensibilisant s'il possède les qualités d'un antigène (voir § I). C'est le cas des substances protéiques d'origine animale (dites hétérologues) présentes dans des sérums antitoxiques, de certaines hormones ou enzymes également animales, dans la mesure où ces produits peuvent exercer leur action immunogène avant d'être dégradés. Mais dans la très grande majorité des cas les médicaments sont de petites molécules, trop petites pour être immunogènes. Ce sont, comme il a été vu plus haut, ce qu'on appelle des *haptènes* qui vont acquérir un pouvoir antigénique (ou allergénique) en se liant à une grosse molécule protéique dite « porteuse ». Il arrive même souvent, comme dans le cas de la pénicilline, qu'un dérivé du médicament aille réagir avec une protéine et provoquer une sensibilisation imprévisible. Il est possible que certains médicaments puissent acquérir le pouvoir sensibilisant en agglomérant entre elles un

grand nombre de leurs molécules par un phénomène dit de « polymérisation ».

Des doses relativement faibles mais *répétées*, l'application sur des *muqueuses* (gouttes dans le nez ou les yeux) ou sur une *peau altérée* (crèmes et pommades) sont particulièrement sensibilisantes. Les additifs, les émulsifiants et les solvants peuvent exercer une stimulation de la sensibilisation.

La stabilité de la liaison entre l'haptène médicamenteux et la protéine porteuse subit probablement de grandes variations d'un sujet à l'autre expliquant le caractère heureusement assez rare de l'allergie vraie à un médicament rapportée au nombre considérable de ses consommateurs.

CHAPITRE V

LES ORGANES ATTEINTS PAR L'ALLERGIE

Il est possible selon le sens attribué au terme « allergie » d'en étendre les manifestations à la presque totalité des organes ou d'en restreindre la localisation à quelques-uns. Il n'est pas surprenant de constater que la grande majorité des maladies allergiques intéresse les *organes frontières*, exposés aux éléments de l'environnement immédiat : l'appareil respiratoire, l'appareil digestif, la peau et l'œil.

I. — L'appareil respiratoire

Des orifices narinaires aux alvéoles pulmonaires, il n'est pas un étage de l'appareil respiratoire qui échappe au risque d'atteinte allergique, mais avec une fréquence variable d'un point à un autre, et avec des intrications plus ou moins complexes.

1. **Rhinites.** — La sensibilisation et le déclenchement sont ici faciles à imaginer. Les pneumallergènes pénètrent avec l'air inspiré, sont captés par les macrophages et transmis aux lymphocytes qui déclenchent la réponse immunitaire et plus précisément la fabrication de quantités excessives d'anticorps allergiques (IgE). Ces derniers vont se fixer sur les basophiles et les mastocytes qui s'amassent dans la

muqueuse nasale et au-dessous d'elle. Lorsque l'allergène se présentera, sa liaison avec l'IgE ouvrira les vannes qui libéreront les médiateurs de l'allergie. Les petits vaisseaux se dilatent, laissent exsuder leur contenu. La muqueuse devient rouge, gonflée, suintante. Le nez coule, les fosses nasales se bouchent. Des picotements, des démangeaisons, des éternuements en salves complètent ce triste état qui, certes, ne met pas en danger les jours du sujet mais pertube sérieusement ses activités et embrume son intellect. C'est la rhinite allergique ou coryza spasmodique dont le plus célèbre tableau est réalisé par le *rhume des foins.* Les allergènes responsables sont ici les pollens et, le plus souvent, des pollens de graminées ou, un peu plus rarement, d'autres pollens d'arbres ou de plantes diverses. Une telle rhinite pollinique s'accompagne de rougeurs, de démangeaisons oculaires et de larmoiement s'ajoutant aux débordements narinaires pour assombrir le tableau qui s'aggrave immuablement d'une année sur l'autre.

Dans d'autres cas, le coryza spasmodique est *apériodique,* survenant de manière irrégulière en diverses périodes de l'année. L'obstruction nasale l'emporte souvent sur l'écoulement. Ce dernier perd parfois sa limpidité pour s'épaissir et devenir purulent par suite de surinfection. Les allergènes responsables sont à rechercher parmi les allergènes microbiens avec les réserves qui s'y attachent.

L'atteinte de la muqueuse nasale est si fréquente au cours de l'allergie qu'elle est souvent considérée comme un critère du terrain atopique avec son aspect luisant, gonflé, de couleur lilas, même en l'absence de rhinite importante.

2. **Sinusites.** — La sinusite allergique isolée est rare mais cette même sinusite accompagne très sou-

vent la rhinite allergique. Elle intéresse presque toujours les sinus maxillaires, cavités osseuses tapissées par une muqueuse analogue à celle des fosses nasales et situées juste au-dessous des yeux de chaque côté du nez. Le gonflement et l'hypersécrétion de la muqueuse entraînent des douleurs ou des sensations de tension de la face ou du front, des poussées d'écoulement par le nez d'une sérosité claire, une perte d'odorat. Ces sinusites allergiques peuvent se surinfecter ; l'écoulement nasal devient purulent et de véritables formations tumorales de la muqueuse, les polypes, heureusement bénins viennent les compliquer et envahir les fosses nasales qu'ils obstruent partiellement.

3. **Angines, amygdalites et pharyngites.** — Leur origine est le plus souvent infectieuse mais on peut soupçonner leur origine allergique en cas de survenue répétée chez un sujet de terrain allergique, en particulier chez l'enfant, lorsque leur début et leur fin sont brusques, qu'elles sont peu ou pas fébriles et s'accompagnent d'un gonflement amygdalien sans réaction ganglionnaire. Il s'y associe un écoulement nasal, une toux et une rougeur diffuse de la muqueuse pharyngée. D'autres pharyngites allergiques plus volontiers rencontrées chez l'adulte sont caractérisées par une brûlure et une sécheresse de la bouche, une rougeur et un gonflement des muqueuses. Elles peuvent être dues à une réaction allergique contre une pâte dentifrice, un chewing-gum, des pastilles à sucer ou des matériaux de prothèse dentaire.

4. **Otites.** — Comme les localisations précédentes, elles ne répondent qu'assez rarement à un mécanisme allergique pur. Il s'agit en général d'otites séreuses, automno-hivernales, survenant chez l'enfant, non

améliorées par l'habituelle ablation des végétations ou des amygdales, rechutant de façon désespérante et risquant par leur répétition de compromettre l'audition.

5. **Laryngites.** — L'étouffement brutal par gonflement de la muqueuse laryngée observé assez souvent entre un et quatre ans est le plus souvent d'origine microbienne. Seule sa survenue répétée dans des circonstances d'environnement identiques chez un enfant de famille allergique et son association avec des épisodes de rhinites ou de bronchites d'allure asthmatique peuvent évoquer une origine allergique.

L'œdème laryngé peut accompagner le gonflement de la face et du cou de l'œdème de Quincke, ou un choc anaphylactique lié à une allergie à un médicament, un aliment ou une piqûre d'insecte. Par contre, la localisation laryngée de l'*œdème angioneurotique familial* en rapport avec une anomalie du système du complément, ou d'une *piqûre par un insecte* malencontreusement avalé ne doit pas être considérée comme une affection allergique.

6. **Trachéites.** — La trachéite ou toux spasmodique est, par contre, très souvent d'origine allergique chez l'enfant, surtout entre trois et six ans. Il s'agit d'une toux sèche survenant par quintes, résistant remarquablement à tous les médicaments antitussifs. Sa prédominance nocturne en fait une calamité familiale désespérante. La responsabilité d'une allergie respiratoire implique évidemment l'élimination soigneuse de toutes les causes connues d'une toux chez l'enfant, mais lorsque l'allergène responsable est trouvé, la désensibilisation spécifique est particulièrement efficace et la reconnaissance des parents, infinie...

7. **Bronchites.** — Leur frontière avec l'asthme est souvent imprécise. Au cours des premières années de la vie, les infections virales bronchiques prennent volontiers un aspect asthmatiforme avec une gêne respiratoire parfois alarmante. Lorsque de telles manifestations se répètent à court terme, c'est presque toujours le prélude d'un asthme à début précoce.

Par contre, la bronchite chronique de l'adulte est rarement d'origine allergique et les facteurs exogènes qui la provoquent ou l'aggravent sont le plus souvent des facteurs d'irritation et non des pneumallergènes au sens strict. Dans ce dernier cas, il est possible de retrouver des manifestations ou des altérations fonctionnelles respiratoires de type asthmatique.

8. **Asthme.** — C'est évidemment la manifestation la plus importante par sa fréquence et sa gravité potentielle. On estime sa fréquence à 4 à 8 % dans les sociétés de type occidental, ce qui fait une des maladies les plus courantes. Bien qu'un dénombrement précis se heurte à des difficultés de critères formels on peut affirmer sans grand risque d'erreur qu'*il y a en France un million et demi d'asthmatiques* et que l'incidence de la maladie chez l'enfant est de l'ordre de 5 %. L'allergie respiratoire est un de ses facteurs essentiels, surtout chez l'enfant où la maladie répond à des mécanismes relativement simples, mais plusieurs autres éléments interviennent également.

L'asthme peut se révéler très tôt dès les premiers mois ou années sous l'aspect d'accès d'étouffements parfois impressionnants appelés *bronchites dyspnéisantes, bronchites asthmatiformes* ou *bronchiolites.* Parfois il s'associe ou succède à un eczéma du nourrisson. Parfois enfin il apparaît au début de l'âge scolaire, rarement à un âge plus tardif mais dans les trois quarts des cas l'asthme est une maladie qui

débute dans l'enfance avec une évolution souvent capricieuse. Il est fréquent d'entendre dire que l'asthme de l'enfant guérit spontanément à la puberté. C'est là une dangereuse inexactitude. Il arrive effectivement qu'avec sa croissance le grand enfant parvienne à s'adapter à sa maladie et à faire « bon ménage » avec elle, mais souvent au prix d'une réduction consentie de son activité physique. Plus tard, à l'âge adulte, sous l'influence d'agressions diverses de l'environnement la maladie qui persiste sournoisement réapparaîtra et la fonction respiratoire normale ne sera jamais récupérée. Il est par contre évident qu'un asthme bien soigné suffisamment tôt et bien surveillé par la suite pourra guérir définitivement. A l'opposé, les asthmes qui apparaissent au déclin de la vie répondent à des mécanismes le plus souvent éloignés de l'allergie.

La gêne respiratoire (ou dyspnée) qui survient au cours de la crise d'asthme avec une intensité variable ou qui peut persister en permanence dans certaines formes sévères est directement liée à une obstruction partielle des bronches qui conduisent l'air inspiré vers les alvéoles et rejettent l'air expiré vers l'extérieur. Cette obstruction siège sur toutes les bronches quel que soit leur calibre mais souvent de manière hétérogène variant d'une crise ou d'un moment à l'autre. Elle est due à l'association de trois facteurs : en premier lieu une *contraction* des muscles bronchiques qui réduit directement le calibre du conduit, en second lieu à un *gonflement* de la muqueuse bronchique qui accentue encore le rétrécissement, en troisième lieu enfin à une *hypersécrétion* de mucus qui va encombrer le conduit aérien. Ces trois facteurs diversement associés accentuent le rétrécissement du diamètre bronchique qui survient normalement à l'expiration. Il en résulte une difficulté de la respiration

prédominant sur cette expiration. Mais chez le jeune enfant dont les bronches ont un diamètre très petit, le bronchospasme de l'asthme retentit à la fois sur les deux temps de la respiration. Ce rétrécissement important des voies aériennes a pour conséquence une respiration sifflante que le malade ou son entourage apprennent à reconnaître et que le médecin identifie à l'auscultation sous la forme de « *sibilances* » caractéristiques. On comprend également que le poumon de l'asthmatique, qui se remplit d'air sans trop de difficultés mais qui a beaucoup de mal à se vider, conserve à chaque mouvement respiratoire un excès d'air qu'il ne peut rejeter à l'extérieur. Il en résulte une distension thoracique souvent visible et toujours décelable grâce aux mesures précises de l'exploration fonctionnelle respiratoire. Il est fréquent que la crise d'asthme soit précédée de symptômes d'allergie respiratoire supérieure, tels que rhinite ou toux spasmodique. Leur reconnaissance permet des gestes thérapeutiques efficaces.

Entre ses crises, le sujet asthmatique peut souvent avoir une vie normale et chez beaucoup d'asthmatiques la maladie ne retentit pas ou très peu sur les activités scolaires, professionnelles ou sportives. Il n'en est évidemment pas de même en cas de crises fréquentes ou pour certains asthmatiques chez lesquels l'exercice physique intense provoque immanquablement à l'arrêt de celui-ci un bronchospasme. Ce bronchospasme *induit par l'exercice* (appelé aussi asthme d'effort) devient vite un obstacle à toute activité sportive.

Enfin dans ses formes les plus sévères surtout si elles sont négligées, l'asthme finit par altérer sournoisement la fonction respiratoire et par aboutir à une insuffisance ventilatoire irréversible. La gravité de la maladie peut également être liée à l'apparition de

crises dramatiques résistant aux traitements habituels *(état de mal)* et conduisant le malade en réanimation respiratoire. Dans d'autre cas la distension aérienne du poumon asthmatique entraîne des épanchements gazeux dans les tissus voisins réalisant des emphysèmes médiastinaux ou des pneumothorax selon que l'air se répand dans les tissus thoraciques siégeant entre les deux poumons, au-dessus du cœur, ou dans les cavités pleurales qui séparent le poumon de la paroi osseuse et musculaire du thorax.

9. **Alvéolites allergiques.** — Appelées aussi *pneumopathies à précipitines,* elles répondent à une hypersensibilité de type III liée à la formation de complexes antigènes-anticorps. Leur mécanisme est donc différent de celui des atteintes respiratoires précédentes.

Elle ont pour origine l'inhalation répétée d'éléments organiques de petite taille qui sensibilisent l'organisme. Ce dernier produit progressivement une grande quantité d'anticorps circulants. Au bout d'un certain délai lorsque les particules sensibilisantes continuent à pénétrer jusque dans les plus petites bronches et les alvéoles, elles se lient avec les anticorps circulants préexistants et la réunion de ces particules (antigènes) et des anticorps forme des « complexes » antigène-anticorps assez volumineux restant sur place (comme dans le phénomène d'Arthus), activant le complément qui à son tour attire localement des plaquettes et des leucocytes polynucléaires. Ces derniers en libérant leur contenu créent un état inflammatoire permanent. Les tissus réagissent finalement par une fibrose dont la persistance aboutit au bout de quelques mois à des lésions irréversibles.

Les agents sensibilisants sont extrêmement variés. Il peut s'agir de moisissures développées sur le foin dans la maladie appelée « poumon de fermier », de particules provenant de déjections d'oiseaux et tout spécialement des tourterelles, des colombes et des perruches, dans la maladie des éleveurs d'oiseaux. On a observé des maladies pulmonaires analogues dues à des particules organiques variées chez les plumeurs de canards, les fromagers, les champignonnistes, les manipulateurs de cannes à sucre, de coton, de lin, de chanvre, de bois exotiques, chez les fourreurs, etc.

Dans tous les cas, la maladie se caractérise par de la fièvre, une gêne respiratoire progressive s'atténuant lors de l'éloignement de l'agent sensibilisant, une augmentation des globules blancs et la présence dans le sang d'anticorps spécifiques de l'agent sensibilisant, l'aggravation se fait progressivement vers une insuffisance respiratoire par fibrose et la mort.

II. — L'appareil digestif

Comme les autres barrières de l'organisme, la muqueuse digestive se trouve directement exposée au contact des allergènes. Mais il importe de distinguer l'allergie digestive de l'allergie alimentaire. Dans le premier cas, celui de l'allergie digestive, l'allergène n'est pas obligatoirement d'origine digestive mais la manifestation intéressera l'appareil digestif. Ainsi cette allergie digestive concernera aussi bien la diarrhée et les vomissements d'une allergie au lait de vache, que les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements observés chez un sujet sensibilisé à certains pneumallergènes.

Dans le cas de l'allergie alimentaire, les manifestations sont liées à l'ingestion d'un aliment mais ces manifestations ne sont pas obligatoirement digestives. Aussi pour reprendre l'exemple de l'allergie au lait de vache, cette dernière peut provoquer une diarrhée et des vomissements (allergie à la fois digestive et alimentaire) mais aussi de l'urticaire ou un choc anaphylactique (il s'agit alors d'une allergie alimentaire non digestive).

1. L'allergie en stomatologie. — L'appareil digestif commençant par la bouche, il faut placer ici les affections allergiques de la muqueuse buccale en soulignant que beaucoup d'entre elles sont des allergies de contact (donc de type IV).

Les lésions allergiques des lèvres ou *chéilites* surviennent soit au cours du gonflement aigu du visage ou œdème de Quincke dû à une allergie immédiate (de type I) soit au cours de réaction de contact, véritable eczéma des lèvres, par sensibilisation à un rouge à lèvres ou à un certain fruit.

Les lésions des commissures des lèvres, à l'union de la lèvre supérieure et de la lèvre inférieure, ou *perlèches*, réalisent des fissures douloureuses et souvent chroniques ; elles peuvent être en liaison avec une allergie à certaines levures *(candida)* ou à une prothèse dentaire.

Les lésions des gencives, ou *gingivites*, d'origine allergique ont souvent un aspect gonflé violacé.

Les lésions de la langue ou *glossites* qui peuvent répondre à des sensibilisations identiques prennent un aspect bourgeonnant (glossites hypertrophiques) ou au contraire atrophique.

La muqueuse buccale ainsi que le voile du palais peuvent également être le siège de réaction allergique. Bien entendu toutes les lésions précédentes peuvent s'associer diversement et entraîner des situations souvent fort pénibles.

Les allergènes en cause sont extrêmement variés. Il importe de les rechercher avec patience car leur suppression guérit en quelques jours ces affections désagréables. Pour ces substances agissant par contact la sensibilisation peut n'apparaître qu'après une longue période d'utilisation sans aucun incident ni indice permettant de la prévoir. Il peut s'agir de dentifrices, de rouge à lèvres, de pastilles ou de solutions antiseptiques, de matériaux de prothèse, d'obturation ou de soins dentaires et également d'aliments. Les composés chimiques le plus sensibilisants sont certainement ceux qui contiennent du nickel ou du chrome, les anesthésiques locaux, les teintures à la paraphénylène diamine, les antibiotiques, le caoutchouc et les matières plastiques.

2. **L'allergie alimentaire majeure.** — Elle réalise des tableaux précis, d'apparition rapide et repro-

ductible à chaque prise de l'aliment. Les manifestations vont du choc anaphylactique, comme dans l'allergie au lait de vache, aux poissons ou à l'œuf, à des douleurs abdominales paroxystiques ou continues.

Il s'agit parfois de troubles peu caractéristiques évoquant à tort une intoxication alimentaire, mais parfois aussi d'une douleur abdominale violente à laquelle peuvent s'associer diarrhées, vomissements ou fièvre. Ces manifestations cèdent spontanément mais réapparaissent de manière stéréotypée à une nouvelle administration de l'aliment responsable.

3. **L'allergie alimentaire masquée.** — La banalité et la chronicité des troubles rendent ici leur diagnostic difficile. Les symptômes sont variables pouvant réaliser tous les aspects des maladies digestives tels que ballonnements après les repas, douleur vésiculaire ou nausées. Il peut s'y associer une intolérance alimentaire pour les graisses, les sauces ou divers aliments. Il est très vraisemblable que des réactions allergiques contribuent ainsi à l'entretien de petits troubles digestifs plus ou moins quotidiens. On peut également être orienté vers une allergie alimentaire chronique en présence d'une fatigue anormale de la matinée ou des suites des repas, de douleurs articulaires ou musculaires, de démangeaisons de la gorge ou de toux spasmodique, de maux de tête, de rougeurs du visage à la fin des repas ou d'aphtes de la muqueuse buccale rebelles ou récidivants. Seuls le rythme de ces symptômes et leur relation avec un aliment précis permettent le diagnostic.

4. **L'allergie au lait de vache.** — Elle mérite d'être individualisée par son caractère très typique et par sa précocité puisqu'il s'agit souvent de la manifestation allergique qui survient à l'âge le plus jeune.

Sa fréquence non négligeable est estimée entre 0,5 et 5 %, ces deux extrêmes étant probablement excessifs.

Les manifestations habituelles qui apparaissent en règle après l'administration de quelques biberons de lait vont du *choc anaphylactique* dramatique avec pâleur violacée, inertie, hypothermie, à des symptômes moins sévères tels que *diarrhée,* parfois sanglante, *vomissements* ou *urticaire* (une urticaire avant l'âge de un an est presque certainement liée à une allergie au lait de vache). Parfois méconnue parce que ses signes sont peu intenses, cette allergie peut altérer progressivement la muqueuse digestive qui devient alors intolérante à d'autres aliments et notamment à certains sucres, jusque-là bien supportés. Il en résulte un cercle vicieux dont on ne peut sortir que grâce à l'utilisation d'aliments synthétiques seuls parfaitement tolérés.

III. — La peau

L'allergie cutanée est probablement une des plus complexes puisque les quatre types d'hypersensibilité peuvent s'y retrouver et que plusieurs dermatoses peuvent revendiquer une origine allergique au moins partielle.

1. **Les eczémas.** — C'est la maladie de la peau la plus fréquente et probablement une des moins bien expliquée. Elle est caractérisée d'abord par une rougeur (ou érythème) sur le fond de laquelle vont se détacher de très petites « cloques » (ou vésicules) qui provoquent une intense démangeaison. Le grattage excorie les vésicules qui se rompent et répandent leur contenu d'où un suintement et une irritation du revêtement cutané. Plus tard les lésions peuvent se

surinfecter et se recouvrir de croûtes ou passer à la chronicité donnant à la peau un aspect épais, cartonné et parfois fissuré. Cette surinfection contribue à l'entretien des lésions.

L'*eczéma* dit atopique ou constitutionnel est souvent une des premières expressions de l'allergie de type I. Il apparaît vers le troisième ou quatrième mois de la vie, quelquefois plus tôt, intéressant d'abord les parties saillantes de la face (front, pommettes, menton) et pouvant se généraliser, recouvrant le nourrisson d'une peau écarlate, parfois suintante et toujours le siège d'une intense démangeaison. Les plis sont atteints en dernier sauf le repli situé au-dessous du lobe de l'oreille presque toujours le siège d'une fissure rouge bien visible et très caractéristique.

L'évolution se fait par poussées, heureusement contrôlables par un traitement local approprié associant humidification, désinfection et anti-inflammatoires. Dans les cas heureux, cet eczéma du nourrisson s'atténue et disparaît après la deuxième année. Dans les cas un peu moins favorables, il persiste chez l'enfant sous la forme de plaques épaissies intéressant les plis du coude ou la partie postérieure des genoux. Dans les cas funestes, il persiste plus ou moins généralisé et peut compliquer encore son traitement en s'associant à des manifestations asthmatiques (syndrome *dermo-respiratoire*). La disparition de l'eczéma ne dispense d'ailleurs pas de cette éventualité et on estime à environ un sur deux ou un sur trois les nourrissons eczémateux ultérieurement atteints d'une allergie respiratoire. D'autres formes d'eczémas, de topographie variable, peuvent survenir à tout âge et intéresser les territoires cutanés les plus divers chez un sujet atopique.

En dépit du terrain sur lequel il apparaît, le mécanisme de l'eczéma atopique et ses rapports avec

une allergie de type I restent difficiles à établir. Il est parfois possible de démontrer la responsabilité d'un allergène alimentaire, d'un pneumallergène ou d'un médicament administré par voie générale mais il s'en faut de beaucoup que l'on y parvienne toujours.

2. **Les dermites de contact.** — Sont appelés ainsi les eczémas dits *de contact* pour bien souligner leur mécanisme différent de celui de l'eczéma atopique, bien qu'ils aient probablement quelques points communs. Ils répondent en effet à une hypersensibilité de type IV, donc à médiation cellulaire, sans l'intervention d'anticorps circulants.

Les lésions cutanées sont très proches de celles de l'eczéma atopique mais leur caractéristique essentielle est qu'elles débutent toujours dans la zone en contact avec le facteur sensibilisant, ce qui en facilite bien évidemment le diagnostic. La seule difficulté peut être liée à leur extension progressive et à la possibilité de surinfection par grattage qui peut en modifier les caractères fondamentaux. Les substances responsables sont innombrables et fréquemment à l'origine de maladies professionnelles.

Dans les activités *ménagères*, les savons, lessives et détersifs, le caoutchouc, le chrome et le nickel des ustensiles de cuisine peuvent provoquer des dermites de contact.

Dans l'industrie du *bâtiment*, ce sont les ciments et les peintures à base de chromate, les résines synthétiques et les durcisseurs.

Dans la *métallurgie*, outre le chrome, le nickel et le cobalt, le caoutchouc et les huiles lourdes peuvent également sensibiliser par contact.

Dans le *textile*, les teintures et notamment celles qui contiennent de la paraphénylène diamine ; dans l'*industrie automobile*, les résines, les durcisseurs, les

peintures, les huiles et le chrome ; dans la *menuiserie*, les bois de chêne, de teck ou d'acajou, les vernis, colles et peintures.

Les *coiffeurs* (et leurs clients) peuvent avoir des dermites de contact provoquées par les shampooings, les teintures, le thioglycolate des permanentes. Les *cordonniers* peuvent se sensibiliser au caoutchouc, au cuir et surtout aux teintures qui les colorent : les *agriculteurs* aux engrais azotés, aux fongicides, aux graisses ; les *forestiers* à certaines mousses.

En mentionnant encore les plastiques, les colorants, les cuirs et caoutchoucs, et les métaux courants de l'environnement habituel, les fards, vernis à ongles et rouge à lèvres, les antibiotiques et les anesthésiques locaux, on imagine la fréquence avec laquelle peuvent survenir ces dermites de contact.

3. **Les urticaires.** — Caractérisées par l'apparition rapide de plaques saillantes rappelant les piqûres d'orties *(urtica)*, arrondies ou polycycliques, de taille et de couleur variable, les urticaires entraînent souvent des démangeaisons intenses et peuvent intéresser toutes les parties du revêtement cutané. Il peut s'y associer de la fièvre, des malaises, des maux de tête, ou des signes digestifs. Elles peuvent évoluer sur un mode aigu, apparaissant en quelques minutes, variant d'un instant à l'autre et disparaissant tout aussi rapidement. Dans d'autres cas, l'urticaire évolue sur un mode chronique, persistant ou se répétant plusieurs semaines ou mois.

Il faut se souvenir que de nombreuses urticaires ne sont pas d'origine allergique, notamment les urticaires provoquées par la pression, l'eau, le froid, la chaleur ou la lumière. Il est, par contre, indiscutable qu'à l'origine de l'urticaire peuvent se trouver une allergie alimentaire, une allergie médicamenteuse,

une allergie aux piqûres d'insectes ou plus rarement une allergie microbienne. Les urticaires dues à l'inhalation de pneumallergènes sont beaucoup plus rares ; il faut être prudent avant d'attribuer à un mécanisme allergique les urticaires observées après inhalation de produits domestiques (désodorants, antimites, etc.), de certains parfums naturels ou artificiels, d'essence de térébenthine, de peinture ou de menthol.

4. **L'œdème de Quincke.** — Assez proche de certaines urticaires, il est caractérisé par l'installation brutale, souvent en quelques minutes d'un gonflement du visage et du cou. Réduisant tous les orifices, ce gonflement s'étend volontiers aux muqueuses oculaires et buccales, atteignant parfois même le larynx qu'il risque d'obstruer dangereusement. Ce gonflement ou œdème est mou, blanc ou rosé, indolore et sans démangeaisons. D'autres œdèmes analogues peuvent intéresser les articulations ou les organes génitaux.

Lorsque l'œdème de Quincke est allergique, on retrouve à son origine les mêmes allergènes que dans le cas des urticaires, à savoir, aliments, médicaments, ou piqûres d'insectes mais souvent aussi une infection de voisinage, par exemple, dentaire ou sinusienne en cas d'œdème facial.

Un cas très particulier est représenté par l'*œdème angioneurotique familial*, dont les poussées sont déclenchées par une agression quelconque et qui n'est pas d'origine allergique. Il est dû au déficit héréditaire d'un inhibiteur naturel de l'activation intempestive du complément (inhibiteur de la C_1 estérase).

5. **Le « prurigo strophulus ».** — Très particulier à l'enfant d'âge scolaire et surtout fréquent en été, il siège de préférence sur les membres mais peut s'étendre à d'autres parties du corps. Ses éléments

rappellent ceux de la varicelle avec un soulèvement épidermique de consistance dure, d'une taille variant d'une tête d'épingle à une lentille le plus souvent, mais parfois plus volumineux, notamment aux plantes des pieds. Ils sont le siège d'intenses démangeaisons d'où un grattage, l'excoriation des vésicules et leur infection secondaire. L'évolution se fait par poussées d'intensité variable et selon un rythme imprévisible. Ce type de prurigo évoque parfois une allergie alimentaire ou à certains pneumallergènes mais la preuve est difficile à apporter. Par contre, il semble logique d'invoquer à son origine une réaction allergique à certains *insectes* piqueurs de très petite taille dont la destruction par des traitements antiparasitaires est souvent suivie d'une disparition du prurigo.

6. **Les vasculites.** — On rassemble sous ce terme très général de multiples maladies cutanées ou ayant une composante cutanée. Les lésions observées ont en commun un état inflammatoire des parois des vaisseaux. Leur mécanisme est celui d'une allergie de type III le plus souvent. La formation de complexes antigène-anticorps et leur dépôt au voisinage des petits vaisseaux y attirent les éléments cellulaires de l'inflammation. Lorsque ces lésions intéressent les vaisseaux de la peau, il en résulte des éruptions diverses pouvant revêtir presque tous les aspects dermatologiques. Rentrent dans ce cadre les érythèmes dits *polymorphes* avec leurs lésions en cocarde, le *purpura rhumatoïde* avec ses petits points hémorragiques, l'*érythème noueux* avec ses nodosités cutanées douloureuses, et beaucoup d'autres. On invoque souvent à leur origine le rôle de certains antigènes médicamenteux ou microbiens mais leur responsabilité est difficile à démontrer.

IV. — L'œil

Les réactions allergiques peuvent intéresser non seulement les paupières mais la totalité du globe oculaire dans sa partie visible (conjonctive et cornée) comme dans sa partie profonde.

La *paupière* dont la peau est fine et le tissu sous-

cutané assez lâche sera facilement le siège de gonflements ou œdèmes, notamment en cas d'œdème de Quincke. L'eczéma des paupières est le plus souvent une dermite de contact avec rougeur, suintement, croutelles et démangeaisons. Le coupable peut être un fard appliqué sur les cils ou les paupières, un vernis à ongles, une monture de lunette, un médicament introduit par des gouttes oculaires. Une allergie bactérienne ou à la levure *candida albicans* peut également être recherchée.

Les lésions de la conjonctive réalisent des *conjonctivites* subaiguës ou chroniques avec picotements, sensation de sable dans les yeux, brûlures ou démangeaisons mais le plus souvent il s'agit de formes aiguës avec rougeur, larmoiement, participation palpébrale et nasale. Ces signes oculaires sont très fréquemment constatés au cours de la pollinose.

En dépit de son nom la conjonctivité *printanière* n'a rien à voir avec les pollens. Souvent unilatérale ou à prédominance unilatérale elle donne à la conjonctive un aspect pavimenteux caractéristique. Elle est souvent en rapport avec une allergie à la poussière.

Le globe oculaire est formé de plusieurs couches cellulaires et chacune d'elles peut être le siège de lésions inflammatoires d'origine allergique. Il existe ainsi des *kératites* qui intéressent la cornée et s'associent souvent à des conjonctivites, des *uvéites* antérieures ou postérieures qui entraînent une diminution de l'acuité visuelle. Les modifications des lésions inflammatoires constatées à l'examen ophtalmologique à la suite des tests allergologiques peuvent orienter vers un allergène particulier, notamment microbien.

V. — Le choc anaphylactique

Dans les secondes ou minutes qui suivent l'ingestion d'un aliment, une piqûre d'insecte, l'administration d'un médicament, une injection de sérum d'origine animale, le sujet pâlit, ressent un malaise intense avec sensation de constriction du thorax et gêne respiratoire progressive. Il peut perdre connaissance et mourir en quelques minutes avant même de pouvoir être examiné et de recevoir l'*injection d'adrénaline* qui, seule, pourrait le sauver dans ce choc anaphylactique suraigu. Au cours de formes un peu moins brutales peuvent apparaître des éruptions, notamment une urticaire, des douleurs abdominales, un spasme des muscles bronchiques. On constate un pouls rapide de faible intensité et une tension artérielle effondrée. Là encore, seule l'adrénaline puis les corticoïdes injectables en milieu hospitalier pourraient rétablir une situation inquiétante à juste titre. On retrouve une analogie frappante avec la mésaventure fatale du chien Neptune (voir Chap. I § II).

En dehors des chocs alimentaires, médicamenteux ou par piqûres d'insectes, il a été observé des chocs anaphylactiques très brutaux, parfois mortels après rupture d'un kyste hydatique dû au ver parasite appelé taenia echinocoque.

Il est bon de connaître certains équivalents mineurs de ce choc anaphylactique car ils constituent un avertissement de grande valeur, annonciateur du vrai choc en cas de répétition du même geste provocateur. Il peut s'agir d'une sensation de malaise, d'une fatigue inexpliquée, d'un vertige succédant à l'administration d'un médicament ou à une piqûre d'insecte. De tels symptômes justifient un complément d'enquête allergologique et des mesures préventives appropriées.

VI. — Localisations diverses

Avec un peu d'imagination on peut en mentionner de très nombreuses mais un minimum d'esprit critique impose d'en restreindre la réalité à quelques cas solidement établis. Il est alors indispensable d'établir la certitude du lien entre la manifestation observée et l'introduction de l'allergène, et cela, si possible de façon répétée.

On a pu ainsi observer des atteintes de certains troncs nerveux (plexus brachial) au cours de la maladie sérique ou de ses équivalents médicamenteux.

Il existe aussi très probablement des *migraines* d'origine allergique mais leur diagnostic ne repose que sur l'interprétation de sensations strictement subjectives exposées par le malade. Avant d'affirmer leur mécanisme allergique et leur relation directe, avec un aliment par exemple, il est essentiel d'avoir éliminé toutes les causes possibles de douleurs de type migraineux.

Une origine allergique a pu également être évoquée dans certains états inflammatoires des voies urinaires, en particulier des uréthrites et des cystites. Il s'agirait en général de réactions allergiques médicamenteuses ou alimentaires. La mise en évidence d'une infiltration des tissus intéressés par des polynucléaires éosinophiles serait un argument important.

Par une convention assez artificielle on exclut habituellement de la pathologie allergique, les manifestations articulaires et surtout rénales liées à la migration et au dépôt des complexes immuns activant le complément. On a cependant souligné récemment les liens étroits qui pouvaient exister entre certaines maladies rénales (syndromes néphrotiques) et une sensibilisation à des pneumallergènes tels que les pollens.

CHAPITRE VI

LA VIE DE L'ALLERGIQUE

La constitution (on dit plutôt le terrain) du sujet allergique peut ne se révéler qu'après plusieurs années de vie normale. Souvent certaines manifestations allergiques s'atténuent ou disparaissent sans raison apparente. Mais à l'extrême, l'allergie peut se manifester au tout début de la vie et persister jusqu'à son terme. Elle peut même quelquefois en abréger fâcheusement le cours. Ne seront surtout évoquées ici que les péripéties de la vie du sujet atteint d'*allergie de type I*, immédiate et à médiation humorale puisqu'elle seule se développe sur un terain particulier. Le problème de santé publique posé par les maladies allergiques ressort de simples chiffres. On estime qu'elles frappent entre 10 et 30 % de la population des régions dites industrialisées et que leur progression se fait très régulièrement dans les régions en voie de développement.

I. — Allergie et grossesse

Il est fréquent de constater qu'au cours de la grossesse, certaines manifestations allergiques s'atténuent ou disparaissent. On a pu avancer que le fœtus apportait discrètement à sa mère quelque élément

régulateur qui lui faisait défaut. A l'opposé, d'intéressants travaux ont soulevé la question d'une coexistence possible entre certains *avortements* inexpliqués et le terrain allergique. En effet, il avait été constaté que le pouvoir histaminopexique décrit par J.-L. Parrot, abaissé ou nul chez l'allergique (voir chap. III, § II) pouvait être également diminué chez des femmes sujettes à des avortements spontanés répétés. L'injection à ces mêmes femmes de gammaglobulines à haut pouvoir histaminoprotecteur leur permettait de rétablir à la normale le pouvoir histaminopexique de leur sérum et de mener à bien leur grossesse. La réalité du phénomène est probablement plus complexe mais ces travaux avaient eu le mérite d'ouvrir la voie des recherches actuelles sur l'immunologie de la grossesse, ses possibles perturbations et les moyens d'y remédier. Il semble en particulier que la tolérance du fœtus par sa mère soit assimilable à celle d'un organe transplanté. Elle est sans doute sous la dépendance de facteurs suppresseurs qui s'opposent jusqu'à la naissance au rejet de cette greffe bien particulière, et donc à l'avortement. Enfin, en remontant le cours de la vie jusqu'à la procréation, il faut mentionner les cas heureusement très exceptionnels de femmes allergiques à certains constituants du *sperme* de leur partenaire, avec toutes les conséquences regrettables qui peuvent en découler.

II. — L'enfant allergique

L'allergie n'attend pas le nombre des années. Un traitement par la pénicilline institué en fin de grossesse s'est montré capable de sensibiliser le fœtus dans l'utérus de sa mère et le nouveau-né recevant une pénicilline de synthèse a pu manifester son mécontentement par une éruption allergique dès les

premiers jours de sa vie. Les substances protéiques du lait de vache consommé par la femme enceinte peuvent sensibiliser le fœtus et, peu de temps après la naissance, le passage du lait maternel à un lait artificiel dérivé du lait de vache déclenchera les accidents souvent dramatiques de l'*allergie au lait de vache.* Mais le plus souvent cette dernière n'apparaîtra sous l'aspect de diarrhée, de vomissements, d'urticaire ou parfois de choc anaphylactique qu'après l'administration de plusieurs biberons, les premiers sensibilisant le nourrisson, les suivants déclenchant la réaction allergique. Il en résulte habituellement d'importantes lésions de la muqueuse intestinale dont les villosités caractéristiques subissent le sort du gazon printanier après le passage d'une tondeuse. Seule la suppression du lait de vache et de tous ses dérivés parvient à la restitution d'une muqueuse normale et d'une digestion harmonieuse.

Entre le deuxième et le sixième mois de vie, le terrain allergique pourra s'extérioriser sous l'aspect peu esthétique d'un *eczéma atopique* qui désolera toute une famille. Et cependant, le nourrisson eczémateux, suintant, croûteux, en proie à des démangeaisons qui l'amènent à se gratter jusqu'au sang, frappe souvent par son sourire et son regard malicieux, donnant à son entourage une merveilleuse leçon d'optimisme... Dans les cas heureux et grâce à des soins éclairés assidus, cet eczéma ou dermatite atopique régressera et disparaîtra temporairement ou souvent définitivement. Il ne persiste alors que sous la forme d'une discrète fissure linéaire sous le lobule de l'oreille. Cette fissure (ou intertrigo) peut d'ailleurs représenter le seul signe cutané du terrain allergique. Dans les cas moins heureux, l'eczéma atopique persiste au-delà de la deuxième année, isolément ou en s'associant bientôt à des manifestations asthmatiques.

C'est alors le *syndrome dermo-respiratoire* (eczéma et asthme) qui pose des problèmes plus délicats.

Le jeune allergique d'âge préscolaire peut aussi attirer sur lui l'attention par de multiples manifestations de l'*appareil respiratoire supérieur.* Ce seront alors les rhinites et rhino-pharyngites en cascade, les otites en chapelet et bientôt la toux spasmodique qui éprouvera toute la famille. Dans un louable but et en négligeant quelques précautions utiles, on condamnera végétations et parfois amygdales qui seront arrachées dans la précipitation. Souvent le résultat est nul, parfois les otites disparaissent mais au prix de l'installation de signes bronchiques qui préludent à l'apparition d'un asthme. Parfois enfin, ce dernier éclate brutalement dans les semaines qui suivent l'ablation des végétations et surtout des amygdales.

Enfin, comme il a été vu plus haut, dans certains cas, l'histoire allergique de l'enfant commence délibérément par un asthme dont le diagnostic est pendant quelques mois masqué sous le terme de *bronchite asthmatiforme* ou de bronchiolite avec ses étouffements (ou dyspnée) parfois alarmants.

On atteint ensuite l'âge scolaire. La fréquence très grande des maladies allergiques ressort de quelques statistiques malheureusement trop peu nombreuses. Une enquête réalisée en 1975 dans l'Arizona révèle que 28 % des enfants recensés dans les établissements scolaires ont été soignés pour une maladie allergique. Le jeune allergique peut se faire remarquer par un eczéma discret qui persiste aux plis du coude ou derrière les genoux, par un *prurigo strophulus* estival qui va se surinfecter par grattage, ou par un asthme qui va entraver à la fois sa scolarité et ses activités physiques et sportives. On a souvent dit que l'enfant asthmatique compensait son absentéisme lié au rythme de ses crises par des vertus scolaires hors

du commun. C'est vrai chez certains enfants asthmatiques manifestement doués qui par une intelligence vive et un louable effort compensent aisément les jours ou les nuits entrecoupés d'une pénible gêne respiratoire. Mais il n'est pas rare aussi de voir se dégrader progressivement des scolarités initialement correctes et le jeune asthmatique s'enfermera dans une maladie qui devient le seul domaine où il conserve le centre de l'intérêt ou des préoccupations de son entourage.

Sur le plan des activités physiques, le risque est au moins aussi important. Le jeune asthmatique volontiers *surprotégé* va se voir dispensé de gymnastique et de sport qui l' « essoufflent », écarté de la piscine qui lui « irrite » les yeux, les narines et la gorge et finalement réduit à la promenade dominicale quand le temps est beau. Il est exact que la très grande majorité des enfants asthmatiques présente un bronchospasme induit par l'exercice, c'est-à-dire une crise d'asthme d'intensité variable au terme d'un exercice physique intense. Sans tomber dans la « dispense » plus préjudiciable qu'utile de toute activité physique, il est bon que les éducateurs et notamment les professeurs de gymnastique soient bien avertis de cette éventualité. Mais il existe de multiples traitements qui permettent de l'éviter et de donner à ces enfants toutes les possibilités de sport adaptées à leur âge et à leurs moyens. Les sports de plein air sont tout spécialement souhaitables. La natation et la plongée sont d'excellents moyens de rééducation respiratoire chez l'enfant asthmatique. Enfin, l'escalade est également recommandée et bien adaptée à la mesure de l'effort réalisable.

Il est encore nécessaire de revenir sur la notion déplorable de l'asthme « guérissant » à la puberté qui entraîne souvent de criminelles abstentions théra-

peutiques. C'est une possibilité qui s'observe, il faut bien le dire, surtout chez des enfants asthmatiques correctement traités ; mais rien ne permet de prévoir une évolution spontanément favorable et le risque d'erreur est considérable. Une éventualité fréquente consiste en une adaptation progressive de l'enfant à sa maladie et à un désir conscient ou inconscient de la refuser. Interrogé, il affirmera que tout va bien et dissimulera ses gênes respiratoires apaisées par une automédication. Il prétendra avoir une activité physique normale et faire du sport mais se gardera de préciser qu'il occupe le poste de gardien de but dans l'équipe de football ou que son sport essentiel est le ping-pong ou le baby-foot. Il vit avec son asthme et se considère comme guéri. Malheureusement la moindre agression respiratoire réveillera ultérieurement une dégradation progressive de ses fonctions respiratoires qu'une exploration indispensable aurait permis de déceler à temps et contre laquelle des mesures efficaces doivent être prises le plus tôt possible.

III. — L'allergique et l'alimentation

Presque tous les aliments peuvent être allergisants mais un allergique convaincu ne se sensibilise en général qu'à un aliment précis, rarement à quelques-uns, jamais à beaucoup. Si bien qu'il est presque possible d'affirmer qu'un sujet qui se dit allergique à de nombreux aliments se trompe très probablement pour beaucoup d'entre eux. Il est utile d'avertir l'allergique que tout vomissement, diarrhée ou éruption apparaissant au décours de la consommation d'un aliment ne signifie pas qu'il est allergique à cet aliment. Il a aussi le droit de souffrir d'une indigestion, d'une intoxication alimentaire ou d'une insuffisance hépato-biliaire, comme tout le monde. Seule la

reproductibilité du phénomène avec le même aliment, dans les deux heures qui suivent son ingestion, deviendra suspecte bien qu'elle ne soit pas non plus absolue. Comme il a été également vu plus haut, l'allergie alimentaire est souvent évoquée lors de la consommation d'aliments histamino-libérateurs dont l'effet n'est pas constant. Que de privations injustifiées de fraises et de poisson ont ainsi été imposées au nom d'une allergie imaginaire ! Il n'en reste pas moins que le sujet allergique peut souffrir d'allergie à certains aliments et que cette allergie peut être sévère. Mais elle présente souvent certaines particularités.

Elle peut être *transitoire*. Le cas le plus frappant est celui de l'allergie au lait de vache dont les manifestations chez le petit enfant s'atténuent ou disparaissent le plus souvent entre dix-huit mois et trois ans. Peu à peu alors qu'il ne tolérait aucun produit lacté, il supporte les fromages cuits puis des fromages fermentés, puis des yaourts, puis du beurre et du lait en quantités progressivement croissantes. L'allergie au lait de vache ne persiste qu'exceptionnellement chez le grand enfant et l'adulte. Il faut bien admettre devant ces faits que le lait de vache n'est pas fait pour le petit d'homme et que son ingestion exige une adaptation qui se réalise parfois avec quelque retard.

L'allergie alimentaire peut être d'une rare intensité surtout lorsqu'elle concerne l'œuf ou le poisson. L'allergie à l'œuf, surtout au blanc, plus rarement au jaune, ou aux deux, est préoccupante par le caractère très largement répandu de cet aliment et par l'*extrême sensibilité* qui la caractérise. Tout allergologue a dans sa mémoire une histoire dramatique de choc anaphylactique au contact d'une quantité minime de blanc d'œuf, sur les lèvres ou dans l'œil. L'allergie au poisson est parfois d'une telle intensité qu'elle se

montre capable de déclencher des accidents non seulement lors de l'ingestion ou du contact mais simplement à *l'odeur* de poisson frais ou aux *vapeurs* qui se dégagent de sa cuisson.

IV. — L'allergique et son environnement

La susceptibilité immunologique excessive de l'allergique risque de se manifester très précocément non seulement vis-à-vis de ce qui lui est apporté par l'alimentation ou les traitements médicamenteux mais aussi par tout ce qui l'entoure. L'environnement moderne est peut-être en partie responsable du fait que l'extrême subtilité de la sensibilité allergique se traduit par des inconvénients non négligeables.

Dans son *habitation*, la poussière sous toutes ses formes, des composants de son ameublement, de sa literie, de ses vêtements peuvent le sensibiliser mais certaines situations particulières sont aisément évitables.

La première de ces situations concerne le milieu *scolaire*. La fréquentation scolaire de l'enfant allergique ne pose en principe aucun problème s'il existe un minimum de compréhension de la part des enseignants. Il est malheureusement une mode assez curieuse qui tend à transformer certaines classes en cour de ferme ou en volière dans le but d'éveiller l'intérêt des enfants pour le monde animal. Or il peut être désastreux d'imposer à un jeune allergique le contact quotidien des lapins, cobayes ou hamsters susceptibles de le sensibiliser ou de déclencher des manifestations allergiques.

Il est encore plus préjudiciable de réaliser dans une classe un *élevage d'oiseaux* (et surtout de tourterelles) qui risquent par leurs déjections de provoquer à la

longue de redoutables pneumopathies à précipitines (maladie des éleveurs d'oiseaux). La majorité des enseignants ont bien compris ce danger mais il reste des irréductibles inexpliquablement insensibles aux requêtes courtoises des parents d'abord, des médecins ensuite. Ils « ne croient pas à l'allergie... » et vont jusqu'à attribuer l'asthme « à la faute des parents » *(sic)*. Il en résulte des possibles conflits aussi stériles que stupides imposant parfois le changement d'établissement scolaire.

Ceci nous amène tout naturellement au deuxième problème, celui des *animaux domestiques*. En dépit de toute l'affection qu'on est en droit de leur porter, il faut bien reconnaître qu'ils constituent pour le sujet allergique de remarquables sources d'allergènes et qu'ils portent la responsabilité par la permanence de leurs contacts d'échecs retentissants des traitements utilisés. Les contacts en appartement avec un chien, et surtout un chat, des cobayes ou des hamsters, la fréquentation des manèges et la pratique du cheval sont autant de risques à éviter dans une famille d'allergique. Il est préférable et toujours plus facile d'en éviter l'introduction dans le foyer plutôt que d'exiger l'éviction définitive toujours mal ressentie. Par contre si les plumes des oreillers, édredons et couettes sont très sensibilisantes, il ne semble pas en être de même des plumes des oiseaux d'appartement. Ces derniers et surtout les tourterelles et les perruches ne représentent un danger que par leurs déjections et leur présence constante, par exemple dans une chambre, ou dans une salle de classe.

Le citadin allergique sera tout autant victime des sensibilisations par les *pollens* que l'homme des champs, et souvent beaucoup plus que lui. Il va au-devant d'eux lors des week-ends printaniers et les

pollens lui rendent la politesse en se présentant à domicile, poussés par le vent.

On peut, à ce propos, s'interroger, comme le fait P. Gervais, sur la *responsabilité* de l'homme dans l'extension remarquable des allergies polliniques. C'est lui qui a peu à peu transformé de vastes étendues boisées en pâturages et accumulé au sein même des agglomérations urbaines d'agréables espaces verts qui en constituent une source appréciable. De même beaucoup d'arbres plantés en ville (platanes, marronniers, troènes) représentent la principale source des pollens d'arbres les plus allergisants. Enfin, les pollens d'herbacées et de composées sont directement les fruits de la civilisation. Ces plantes vivent préférentiellement sur la terre des chantiers et le long des grandes voies de communication.

C'est le plus souvent à la campagne mais parfois aussi en milieu urbain que l'allergique s'expose au risque de *piqûres d'insectes*. L'allergie au venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes, frelon et bourdons) tue en France plus de personnes que les morsures de vipères, ce risque important étant lié à la fréquence dans ce type d'allergie, de chocs anaphylactiques de haute gravité. Curieusement les apiculteurs échappent souvent à ces sensibilisations. Il est possible qu'ils se désensibilisent à la suite de piqûres répétées. Il faut par ailleurs se garder de penser que toutes les réactions anormalement intenses observées après une piqûre d'insecte ont la signification d'une réaction allergique. Les signes les plus suspects qui imposent une enquête allergologique sont ceux qui apparaissent à distance du point de piqûre (urticaire, œdème de Quincke) ou les réactions générales telles que malaise, fatigue intense, perte de connaissance. Les moustiques peuvent aussi provoquer par les sécrétions injectées par leurs pièces buccales des réactions

allergiques beaucoup plus rares et sans caractère de gravité. Il est enfin à noter que, si le sujet atopique est plus exposé qu'un autre à cette sensibilisation aux piqûres d'insectes, cette dernière peut survenir chez un individu sans passé allergique personnel ni familial.

En descendant encore plus bas dans l'échelle des êtres vivants et même au-delà, peut être évoqué ici le rôle joué par les *microbes* dans l'apparition ou le déclenchement des manifestations allergiques. L'infection bactérienne peut influencer l'évolution d'une maladie allergique en aggravant par exemple un eczéma atopique, une rhinite allergique ou un asthme. Elle n'en provoque pas habituellement l'apparition sauf dans certaines allergies de type IV à médiation cellulaire. Par contre il semble très probable que les infections *virales* puissent avoir un tel rôle favorisant surtout chez le petit enfant. Une virose respiratoire précède souvent l'entrée dans l'asthme. Certains virus (virus respiratoire syncytial ou VRS) souvent responsables des bronchites dites asthmatiformes semblent capables de stimuler la fabrication des anticorps IgE et de mettre ainsi en route une machinerie qui s'exercera ensuite contre des facteurs non microbiens de l'environnement et en particulier contre les pneumallergènes.

V. — L'allergique et son activité professionnelle

Ce problème se pose dès l'enfance sous la forme de l'*orientation professionnelle*. Il semble raisonnable de déconseiller à l'enfant allergique le choix de certains métiers tels que vétérinaire, horticulteur, boulanger, tailleur, tapissier, coiffeur, peintre, laborantin, tourneur et bien d'autres... mais il n'est pas facile de s'opposer à certains choix longuement mûris et vécus

parfois comme un véritable défi de l'enfant à son environnement.

Il n'est pas aisé non plus de conseiller un métier dont l'influence favorable espérée reste problématique d'où le risque de voir s'associer fâcheusement un métier non désiré et un asthme qui s'aggrave...

Les manifestations de l'*allergie professionnelle* n'ont en elles-mêmes aucune spécificité ; elles ont toutes été décrites précédemment. Elles représentent cependant parfois un obstacle à la poursuite de certains métiers et risquent en cela de retentir gravement sur la vie de l'allergique. Il a été souligné récemment l'importance de l'allergie en milieu rural où 10 % des maladies professionnelles indemnisables et 46 % des maladies à caractère professionnel sont d'origine allergique. Etant donné ces conséquences, il importe toujours d'en établir le diagnostic avec certitude et en particulier d'éliminer toutes les manifestations liées à des irritations directes cutanées ou respiratoires. Enfin, leur problème est compliqué par le fait que si certaines maladies professionnelles répondent à une hypersensibilité de type I avec une forte probabilité de terrain atopique donc relativement prévisibles lors d'une orientation professionnelle, d'autres sont des allergiques de type III ou de type IV sans terrain particulier identifiable et donc imprévisibles.

Les dermites de contact sont le meilleur exemple de ces allergies de type IV ; le nombre élevé des facteurs sensibilisants dans les diverses branches professionnelles a été détaillé plus haut. Cet eczéma très particulier apparaît parfois rapidement à la suite de contacts répétés mais le plus souvent il attend plusieurs mois, voire plusieurs années pour se déclarer. Il est toujours exacerbé dans les 24 à 48 heures qui suivent le contact. La persistance de ce contact risque

d'aboutir à des lésions difficiles à traiter et parfois irréversibles. Lorsqu'il s'agit par exemple d'une dermite au ciment chez un maçon, ou aux teintures du cuir chez un cordonnier, seul le changement radical de métier peut permettre la guérison.

Parmi les manifestations respiratoires professionnelles, les alvéolites allergiques (de type III) ont déjà été décrites. Elles peuvent frapper les cultivateurs (poumon de fermier), les fromagers, les plumeurs de volaille, les champignonnistes, etc.

L'asthme reste la maladie respiratoire professionnelle la plus importante. On estime à plus de 200 les agents potentiellement responsables en retenant plus particulièrement l'asthme des boulangers et des meuniers, l'asthme lié aux phanères et aux excreta des animaux de laboratoire, l'asthme dû aux bois exotiques, au café vert, au pyrèthre des insecticides, au ricin, à certains antibiotiques, aux précurseurs de matières plastiques, aux poussières métalliques (cobalt, nickel).

Les sujets allergiques étant toujours les plus fréquemment et les *premiers* atteints constituent de précieux indicateurs d'une anomalie de l'hygiène professionnelle qui menacera ultérieurement les autres employés. Il sera ainsi possible d'améliorer les conditions de travail en supprimant au maximum les contacts avec l'allergène responsable par des systèmes d'aspiration, le port de masques ou de gants protecteurs. A ce titre, il est préférable pour l'asthmatique de travailler dans de grandes entreprises bien surveillées et bien protégées plutôt que dans de petits ateliers qui n'ont pas toujours les moyens d'assurer une hygiène préventive optimale.

Sur le plan *législatif*, les maladies professionnelles allergiques font l'objet de dispositions qui visent à faire bénéficier leurs victimes des mêmes avantages

qu'en cas d'accident du travail. Les tableaux des agents responsables des maladies cutanées et respiratoires d'origine allergique étant encore très limités, tout médecin a le devoir de déclarer non seulement les maladies allergiques professionnelles déjà reconnues mais également celles qui ne sont pas comprises dans les tableaux officiels en indiquant à l'Inspection du Travail la nature de la maladie, la nature de l'agent nocif dont la responsabilité a pu être démontrée, et la profession précise du malade.

VI. — L'allergique et l'activité physique

Tous les efforts des médecins (mais des malades aussi !) doivent tendre à assurer au sujet allergique une activité physique normale et la possibilité de la *pratique du sport.* Cela est tout particulièrement important dès le jeune âge et il a déjà été fait allusion à cet impératif sans le respect duquel l'allergique se sentira différent des autres.

Il faut tout d'abord répéter que les urticaires à l'effort, à l'eau, au froid ou au soleil, les conjonctivites provoquées par l'eau de piscine, ne sont pas des manifestations allergiques et peuvent être traitées ou prévenues par des moyens appropriés.

L'asthme correctement traité doit permettre une activité sportive normale et de très grands champions, notamment du cyclisme, de la natation et du ski sont des asthmatiques notoires. Le seul problème déjà mentionné est représenté par l'asthme déclenché par un effort violent, ou bronchospasme induit par l'exercice. C'est un phénomène complexe où s'intriquent hyperréactivité bronchique et libération des médiateurs et qui semble spécialement déclenché par la respiration par la bouche d'un air froid et sec. Il survient très rarement lors d'efforts de natation.

Grâce à l'utilisation judicieuse de certains médicaments, et, au besoin, à une véritable rééducation à l'effort, l'asthmatique sera capable d'avoir une activité sportive réelle. Les interdits sont relativement rares mais il est préférable de s'y plier. Les sports équestres sont en principe à éviter chez l'allergique, les sports en salle peu recommandés chez les allergiques à la poussière bien que l'asthmatique puisse en général pratiquer le judo et la danse sans obstacles majeurs. Les sports de plein air à la campagne offrent quelques risques au printemps, à l'allergique aux pollens. Encore est-il certain que l'arsenal thérapeutique dont dispose l'allergique peut parfaitement le protéger pendant ces périodes délicates.

VII. — L'allergique et les médicaments

Provoquer un accident parfois grave, quelquefois mortel, en cherchant à soulager un malade est devenu la hantise des médecins. Les phénomènes allergiques représentent 15 à 20 % des accidents médicamenteux, y compris les intoxications volontaires. Il n'est pas justifié d'en être surpris. La réaction immunitaire qui s'exerce contre toute substance étrangère immunogène est normale et on ne peut qu'admirer les subtilités des contrôles qui s'exercent dans l'organisme pour en limiter à l'extrême la fréquence.

L'allergie médicamenteuse existe depuis que la thérapeutique utilise des produits actifs. Les accidents dus aux injections de sérums, certains effets dramatiques des arsenicaux organiques aux temps héroïques où ils étaient utilisés comme traitement de la syphilis, puis les accidents des sulfamides, en furent les premiers représentants. La liste des médicaments potentiellement responsables est fort longue puisqu'on estime que sur les mille produits les plus

couramment utilisés au moins un sur deux peut avoir été responsable d'un accident d'hypersensibilité. Si la fréquence de l'allergie médicamenteuse augmente régulièrement, c'est parce qu'elle est le miroir fidèle de la consommation de médicaments. La prévention de tels accidents serait donc souhaitable mais elle se heurte à des difficultés insurmontables. Une conception aussi rigoureuse que simpliste pourrait concevoir l'équation :

terrain allergique + médicament allergisant = accident

Mais la médecine n'est pas une science exacte et l'équation est fausse.

Une première difficulté résulte des difficultés rencontrées dans la détermination formelle du terrain allergique (voir chap. III). La seconde résulte du caractère *facultatif* de ce terrain dans l'allergie médicamenteuse qui se répartit sans le moindre préjugé dans les quatre types d'hypersensibilité. Au sein même de l'allergie immédiate de type I, on ne peut nier la survenue de chocs anaphylactiques médicamenteux chez des sujets n'ayant aucun des stigmates héréditaires ou biologiques du terrain atopique. Il n'en demeure pas moins que ce terrain constitue certainement un facteur de gravité.

Tout accident d'apparence allergique par ses symptômes n'est pas fatalement lié à un mécanisme allergique. Certains médicaments sont *histaminolibérateurs ;* d'autres, comme l'aspirine ou certains anti-inflammatoires sont capables de provoquer des crises d'asthme en bloquant une chaîne métabolique. La *prévision* de l'allergénicité d'un médicament est également difficile. Le maximum de risque est réuni lorsqu'il est directement immunogène (nature protéique et origine animale) : sérums antitoxiques, enzymes ou hormones d'origine animale. Mais dans la

très grande majorité des cas, les médicaments sont des haptènes, c'est-à-dire des composés de faible masse moléculaire dont l'allergénicité est liée soit à un phénomène de polymérisation, soit à une forte réactivité vis-à-vis d'une grosse molécule protéique de l'organisme. L'haptène médicamenteux devient allergénique en se liant avec elle. Cette liaison se fait d'ailleurs le plus souvent avec un produit du métabolisme du médicament ; elle est d'autant plus imprévisible. Les *modalités d'administration* du médicament sont plus importantes que les doses. Ainsi les prises ou applications répétées et discontinues sont plus sensibilisantes qu'un traitement prolongé ininterrompu. Les contacts répétés sur les muqueuses (gouttes nasales ou oculaires, instillation) ou sur une peau congestive (crème ou pommade) sont beaucoup plus sensibilisants que les injections ou que la voie orale.

Il est tout aussi difficile de prédire l'installation d'une sensibilisation dangereuse que le risque d'accident. Même en ne mésestimant pas les failles de la mémoire des malades, la notion d'une prise antérieure n'est pas obligatoire. Une hypersensibilité de type maladie sérique du neuvième jour (type III) avec ses éruptions diverses, sa fièvre, ses tuméfactions ganglionnaires et parfois ses signes articulaires, rénaux ou neurologiques peut survenir lors d'un premier traitement entre le septième et le dixième jour. Des sensibilisations occultes peuvent être liées à la consommation de viandes ou de produits laitiers provenant d'animaux antérieurement traités. Des réactions croisées peuvent s'observer chez des malades sensibilisés par un autre médicament. On aura ainsi la surprise désagréable d'une réaction allergique provoquée par des sulfamides ou un anesthésique local chez un malade sensibilisé par l'application régulière d'une crème antihistaminique. Enfin dans ce domaine diffi-

cile les tests de laboratoire n'apportent qu'une aide partielle. Leur positivité peut confirmer un soupçon mais leur négativité ne permet pas de l'écarter.

D'un point de vue pratique, il n'est pas inutile de souligner que l'abus des médicaments et leur prise *sans avis médical* sont les principaux responsables des accidents allergiques. Il paraît essentiel de bien faire comprendre aux sujets allergiques le danger des consommations abusives et l'impérieuse nécessité de se limiter aux prescriptions formulées pour un objectif précis.

Par contre la réalité ou la probabilité d'un terrain allergique ne constitue *en aucun cas* une contre-indication aux *vaccinations* courantes. Elles justifieraient plutôt de leur accorder un soin particulier et de s'entourer simplement de quelques précautions élémentaires. Seule la vaccination antivariolique est formellement contre-indiquée chez le nourrisson eczémateux et dans son entourage immédiat s'il n'est pas possible de l'isoler.

VIII. — Allergie et cancer

Il est possible que le fait pour un individu d'être atteint d'une maladie allergique de caractère immédiat constitue une protection au moins partielle contre le développement d'un processus tumoral cancéreux. Les excès immunologiques de l'allergie exacerbent peut-être la *surveillance immunitaire* qui assure avec vigilance l'élimination des cellules cancéreuses. Un fait est certain : la fréquence du cancer est moindre chez les allergiques que chez les non-allergiques et, chez les cancéreux, la fréquence de l'allergie et des antécédents allergiques personnels est moindre que chez les sujets non atteints par le cancer. Il est par ailleurs connu que les souris porteuses d'un cancer

transplanté sont moins sensibles que les souris normales à l'anaphylaxie active ou passive, généralisée ou localisée. Chez ces souris cancéreuses, l'injection intrapéritonéale d'histamine ralentit la croissance du cancer et prolonge la survie des animaux. Enfin, le taux d'histamine du sang total semble être un témoin intéressant de l'*évolution* des cancers humains. Les malades dont les tumeurs ont subi une ablation chirurgicale avec succès ont une histaminémie normale. Les malades dont le cancer est en place ou chez lesquels se sont développées des métastases après ablation de la tumeur primitive ont une histaminémie abaissée. La diminution progressive du taux d'histamine, quel que soit le niveau de départ, reflète l'évolutivité d'un cancer, une récidive locale ou la constitution de métastases.

Il n'est pas douteux que l'étude approfondie des relations entre cancer et allergie et plus spécialement entre cancer et histamine puisse déboucher sur un nouvel abord de la compréhension et du traitement de certains cancers. La supériorité relative de l'allergique en ce domaine n'est pas une consolation négligeable.

IX. — L'allergie du sujet âgé

Commencé avant la naissance, ce chapitre se doit d'accompagner l'allergique jusqu'au terme d'une existence que nous lui souhaitons la plus longue possible. Les manifestations allergiques sont souvent considérées comme la prérogative de l'enfant et de l'adulte jeune. Certaines maladies allergiques telles que le rhume des foins, certaines allergies alimentaires et certains asthmes allergiques auraient une heureuse tendance à s'atténuer spontanément. Il est vrai par ailleurs que la réduction d'activité engendrée, souvent malencontreusement, par la retraite peut entraîner

une diminution de l'exposition aux facteurs prédisposants ou aggravants. On peut voir s'améliorer un asthme chez un malade qui n'est plus exposé aux nuisances professionnelles ou une pollinose chez un agriculteur qui ne travaille plus au-dehors.

Il n'en reste pas moins certain qu'un grand nombre de sujets restent des allergiques évidents au-delà de soixante à soixante-dix ans et que certains même voient apparaître tardivement leurs manifestations. Un asthme allergique authentique peut certainement apparaître après cinquante ans. Il se présente habituellement plus souvent sous la forme d'une gêne respiratoire presque continue que sous l'aspect de crises paroxystiques. On peut également voir apparaître des urticaires, des rhinites ou des manifestations digestives. Sans doute est-ce là l'indice d'un système immunitaire alerte contrastant avec la fâcheuse tendance à la somnolence que ce système aurait volontiers pendant les dernières années de la vie.

CHAPITRE VII

LES MÉTHODES D'EXPLORATION DE L'ALLERGIE

On appelle *bilan allergologique* la démarche qui progressivement permet d'affirmer l'origine allergique d'un symptôme ou d'une maladie et de prouver la responsabilité d'un ou plusieurs allergènes. Cette démarche n'est pas toujours facile ; elle est souvent longue. Le *talent de l'allergologue ne se mesure pas à la rapidité mais à la sureté du résultat et à l'économie des moyens de laboratoire exigés.*

I. — L'orientation par l'interrogatoire

C'est en policier inquisiteur que l'allergologue doit savoir se métamorphoser lors de cet interrogatoire qui étonne souvent par sa longueur, son indiscrétion et la patience attentive avec lequel il doit être mené.

Il rassemblera et devra trier avec soin les incidents et les antécédents personnels du malade et ceux de sa famille proche pour tenter de dégager la réalité d'un terrain atopique familial.

Il cherchera ensuite les arguments à retenir en faveur d'un allergène. Parmi les facteurs *circonstanciels* de déclenchement ou d'aggravation des symptômes il faut retenir l'heure de la journée ou de la nuit, la saison, la situation géographique, le lieu

d'habitation, le lieu de travail, l'ameublement, la nature de la literie, l'existence d'animaux domestiques, les habitudes alimentaires, l'influence des changements d'environnement, la profession et, pour les enfants, les métiers exercés par les parents. Cet interrogatoire est, bien sûr, semé de pièges et de subtiles causes d'erreurs, mais, le plus souvent, il oriente vers certains allergènes et permet d'en éliminer un grand nombre.

Il doit être tout spécialement précis en cas d'allergie médicamenteuse ou alimentaire. Dans ce dernier cas, il est parfois demandé aux malades de tenir un véritable journal mettant en parallèle leurs troubles et leur régime détaillé.

L'exploration clinique d'une allergie alimentaire supposée exige la réalisation de tests d'*exclusion* et de *provocation.* Tous les signes anormaux doivent disparaître après exclusion de l'aliment responsable et doivent réapparaître à la suite de sa ré-introduction. En principe, l'épreuve doit être positive trois fois pour avoir quelque valeur. Il est plus simple, en milieu hospitalier, d'établir un régime élémentaire de quatre jours, puis d'introduire un à un tous les aliments suspects.

II. — Les tests cutanés

Orientés par l'interrogatoire, ils vont chercher à démontrer la présence d'anticorps (IgE) spécifiques d'un allergène dans la peau. L'introduction de l'allergène déclenchera la dégranulation des mastocytes sur lesquels sont fixés les anticorps et la libération des médiateurs, dont l'histamine. Il en résulte l'apparition rapide en *cinq à quinze minutes* d'un gonflement (papule), d'une rougeur (érythème) et parfois d'une légère démangeaison, en cas de positivité du test. Les

techniques utilisées sont variables : cuti-réactions, intradermo-réaction, plus précises, ou *prick-tests* consistant à pratiquer une piqûre superficielle à travers une goutte de la solution allergénique déposée sur la peau. Ces tests sont, en général, répétés avec des dilutions progressives permettant de déterminer un *seuil* de sensibilité.

L'*interprétation* des tests est parfois délicate. Des réactions peuvent apparaître à tort négatives, soit du fait de la prise antérieure de certains médicaments, soit du fait d'une absence de corrélation entre les anticorps présents sur l'organe cible et ceux qui sont sur la peau. A l'inverse, il existe des réponses faussement positives en raison de l'utilisation d'une substance irritante ou chez certains sujets dont la peau répond exagérément à toutes les agressions et à tous les tests (dermographisme), d'où la nécessité de toujours pratiquer des tests témoins sans allergènes.

Les tests cutanés utilisant les allergènes alimentaires sont souvent décevants du fait du nombre élevé de faux positifs et de faux négatifs. Seule une positivité très franche aurait quelque valeur.

Enfin la dernière difficulté résulte de la posivité simultanée vis-à-vis de plusieurs allergènes. L'interprétation devra en être faite en fonction de l'interrogatoire ; elle sera aidée par la pratique d'injections d'essais, véritables tests de provocation qui permettent d'affirmer la responsabilité des anticorps mis en évidence. La présence de tels anticorps ne signe pas fatalement leur responsabilité.

Les *tests de provocation* cherchent à confirmer le rôle réel d l'allergène en déclenchant les manifestations caractéristiques au sein de l'organe cible par l'injection d'une faible quantité d'allergène. La simple pratique des tests cutanés, malgré la très faible dose injectée, peut suffire à déclencher une réaction d'exagération des symptômes habituels (plus rarement une sédation) qui a la valeur d'une provocation. En l'absence de toute réaction aux tests on pratique une *injection d'essai* avec une dose plus forte en avertissant soigneusement le malade de l'exacerbation possible de ses symptômes et de l'intérêt capital de cette démonstration expérimentale. Ces tests de provocation sont utilisés uniquement en cas d'allergie cutanée ou respiratoire.

Deux autres variétés de tests cutanés sont utilisées en allergologie. Les tests intradermiques à lecture

plus *tardive* (48 à 72 heures) sont destinés à la recherche d'une allergie de type retardé (type IV) notamment aux bactéries, aux levures, aux moisissures. Etant donné le caractère très banal de la positivité de ces tests chez un sujet sain, c'est dans ce domaine, plus encore qu'ailleurs, que les tests de provocation sont indispensables en sachant attendre les deux ou trois jours de délai nécessaires à leur réponse. Dans le cadre de cette même hypersensibilité de type IV, et pour rechercher l'allergène responsable d'une dermite de contact, on sera amené à utiliser l'*épidermo-test* qui consiste à déposer sur la peau saine et sur la peau préparée par ponçage ou scarifications préalables une petite quantité de la substance suspecte à tester. Là encore la lecture doit attendre 48 heures, la positivité étant jugée sur l'apparition dans la zone de contact avec l'allergène, de lésions plus ou moins importantes d'eczéma, débordant parfois le point d'application.

III. — L'apport du laboratoire

Le diagnostic d'une maladie allergique comporte d'abord, on vient de le voir, un raisonnement déductif simple et des tests cutanés logiques. Les examens biologiques que l'on est en droit d'utiliser sont destinés à conforter les précédents. *Ils ne doivent, ni ne peuvent y suppléer.* On s'expose à de grosssières erreurs, hélas ! encore trop fréquentes, en demandant au laboratoire d'apporter à lui seul, les arguments essentiels du diagnostic.

Les examens biologiques reposent d'abord sur des bases immunologiques qui s'efforcent de caractériser le terrain atopique propre à l'allergie immédiate de type I et de déterminer les allergènes responsables. L'exploration fonctionnelle respiratoire peut confir-

mer la culpabilité de l'allergène en cas d'allergie respiratoire. Elle a également comme objectif d'apprécier le retentissement d'un asthme sur la fonction respiratoire et l'effet bénéfique des traitements utilisés.

1. **Caractérisation du terrain atopique.** — Ce sujet ayant été déjà abordé dans le chapitre III, il suffit de rappeler qu'il repose plus sur un ensemble de critères que sur un seul d'entre eux : richesse du sang et des sécrétions en polynucléaires *éosinophiles*, pouvoir agglutinant du *latex* chargé d'histamine, *taux des IgE* dans le sérum dosé par les méthodes du RIST *(radio immuno sorbent test)* ou du PRIST *(paper radio immuno sorbent test)* en sachant que les taux normaux de l'adulte ne sont atteints par l'enfant qu'après l'âge de dix ans et que l'importance des IgE circulantes ne reflète pas toujours exactement leur *taux réel* dans l'ensemble de l'organisme. C'est évidemment leur taux excessif et non leur présence qui doit être considéré comme un argument en faveur de l'atopie.

2. **Identification de l'allergène.** — Cette deuxième étape indispensable à l'orientation des traitements préventifs d'éradication ou de désensibilisation a pour objet de confirmer une suspicion née de l'interrogatoire et des tests cutanés. On déborde ici le cadre de l'allergie immédiate de type I puisque l'antigène coupable peut être à l'origine des différents types d'hypersensibilité isolés ou associés. Les tests utilisables intéressent soit l'aspect cellulaire de la réponse immunitaire, soit son extériorisation humorale, c'est-à-dire les anticorps. Les tests cellulaires peuvent explorer le tronc commun de toute réponse immunitaire en interrogeant les lymphocytes reconnaissant l'antigène ou s'adresser plus spécialement

aux cellules effectrices de l'immunité à médiation cellulaire. Les différentes méthodes de recherche des anticorps concernent l'aspect humoral de l'hypersensibilité, donc les trois premiers types d'hypersensibilité.

A) *Tests lymphocytaires.* — Ils explorent à sa source la reconnaissance par certains lymphocytes de l'antigène qui les a sensibilisés. Cette reconnaissance peut se traduire par une tranformation de la cellule lymphocytaire en une cellule beaucoup plus grande, siège d'une synthèse protéique intensifiée et reconnaissable soit au microscope soit par l'incorporation qu'elle effectue d'un précurseur marqué par un isotope radio-actif : c'est le test de *transformation lymphoblastique.*

Le test d'inhibition de la *migration leucocytaire* consiste à mesurer l'effet de certaines lymphokines sécrétées par les lymphocytes après la reconnaissance de l'antigène. Ses résultats sont en étroite corrélation avec l'hypersensibilité à médiation cellulaire (type IV).

En dehors de certaines critiques d'ordre technique il faut bien comprendre que toutes les méthodes d'exploration lymphocytaire, comme d'ailleurs beaucoup d'autres, peuvent donner des résultats positifs témoignant simplement d'une réponse immunitaire *normale* qui pourrait être observée chez les sujets témoins parfaitement sains placés au contact du même antigène.

B) *Recherche des anticorps spécifiques d'un allergène.* — Les méthodes proposées sont si nombreuses qu'on ne s'étonnera pas de l'affirmation selon laquelle aucune n'a de valeur absolue. On ne répétera jamais assez qu'un diagnostic précis d'allergie à une substance est tout à fait autorisé à s'aider du laboratoire mais ne peut en aucun cas se suffire de lui seul.

Une première variété d'anticorps peut être recherchée dans les allergies de type II et III du fait de leurs propriétés particulières. Ainsi des anticorps destructeurs de cellules sanguines (anticorps cytotoxiques) seront recherchés dans certaines allergies médicamenteuses qui se traduisent par une destruction des globules rouges (hémolyse), des globules blancs polynucléés (granulopénie) ou des plaquettes (thrombopénie). Leur mise en évidence a une grande valeur. Il en est de même des anticorps dits *précipitants* (dénommés ainsi par ce que leur union avec l'antigène entraîne une précipitation, c'est-à-dire la formation d'un flou bien visible à partir d'une solution limpide) retrouvés par différentes méthodes au cours des alvéolites pulmonaires de type III (poumons de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux, etc.).

Mais le problème essentiel concerne les anticorps de *type IgE*

caractéristiques de l'allergie immédiate de type I, la plus courante. On retrouve ici les IgE dosées déjà globalement pour caractériser le terrain atopique. La méthode utilisée doit être particulièrement sensible. Il s'agit d'une méthode radio-immunologique, le RAST *(radio allergo sorbent test)* qui ne donne qu'une idée approximative du taux réel des IgE spécifiques par une codification arbitraire de 0 à 4. Les tentatives de quantification plus précise sont exposées à des causes d'erreurs importantes. On peut émettre vis-à-vis de cette recherche la critique déjà formulée vis-à-vis du dosage des IgE totales. Elle n'explore qu'une partie des IgE spécifiques totales puisque une fraction importante est fixée sur des cellules particulières, les polynucléaires basophiles et les mastocytes. On pourrait comparer cette estimation à celle qui chercherait à connaître le nombre de touristes anglais présents sur la Côte d'Azur en été, en dénombrant à une heure donnée le nombre d'Anglais roulant vers le sud sur l'autoroute du soleil... La posivité d'un RAST pour un allergène donné ne peut donc être exigée pour avoir la certitude de la responsabilité de cet allergène. Elle apporte certainement un argument de valeur dans certains cas délicats tels que les réactions allergiques aux piqûres d'insectes.

La mise en évidence de ces mêmes IgE sur les cellules réservoirs de médiateurs réalise une approche plus satisfaisante en démontrant qu'il existe chez un sujet des anticorps spécifiques d'un allergène, que ces anticorps sont fixés sur les polynucléaires basophiles circulants et qu'ils entraînent la dégranulation de ces derniers lorsqu'ils sont en présence de l'antigène qui leur est spécifique.

Une première méthode (test de dégranulation) consiste à appliquer au sang total une coloration intéressant uniquement les basophiles. La *dégranulation* provoquée par le contact avec l'allergène fait disparaître les basophiles du champ microscopique. Une deuxième méthode plus précise apprécie la dégranulation par dosage de l'*histamine libérée.* La quantité d'histamine libérée en présence de l'allergène est rapportée à l'histamine totale obtenue par lyse des basophiles.

3. **Interprétation et utilisation pratique.** — La mise au point et l'utilisation isolée ou simultanée de ces méthodes ont rendu possibles de très importants travaux d'allergologie fondamentale et clinique. Il ne faut pas en déduire qu'elles doivent obligatoirement participer à l'exploration allergologique courante. La fâcheuse tendance qui s'efforce de les substituer

systématiquement à l'enquête clinique est une erreur grave et coûteuse.

L'idéal est certainement de pouvoir s'en passer, ce qui reste possible dans de nombreux cas en appliquant une méthode clinique rigoureuse. Cependant certains diagnostics ne peuvent être établis avec certitude sans l'appui du laboratoire notamment les destructions des cellules sanguines par certains médicaments ou les alvéolites allergiques à précipitines. Entre ces extrêmes, l'appel aux tests biologiques doit être envisagé raisonnablement.

Les tests de *terrain* n'ont d'intérêt que dans la mesure où un ou plusieurs symptômes font évoquer un mécanisme allergique parmi d'autres hypothèses. Ils n'apportent rien si le tableau observé ne peut être que d'origine atopique, tel par exemple une pollinose ou un eczéma atopique. Ils sont également superflus si le terrain atopique est facultatif, notamment en cas d'accidents allergiques médicamenteux ou par piqûres d'insectes.

La recherche de l'*allergène* responsable n'exige un test biologique que dans la mesure où le traitement envisagé est basé sur l'éviction de cet allergène ou une désensibilisation spécifique. Lorsqu'il est possible de les réaliser, les tests cutanés et les tests de provocation assurent une approche plus réaliste que celle des tests immunologiques avec lesquels ils sont d'ailleurs le plus souvent en corrélation étroite. La justification d'une recherche d'IgE spécifiques par la méthode du RAST dans une allergie respiratoire ou cutanée se trouve finalement restreinte aux cas où l'on hésite entre plusieurs allergènes et aux circonstances relativement rares où les tests cutanés sont difficiles ou impossibles à réaliser et lorsque les tests de provocation peuvent être dangereux.

Du point de vue *nosologique*, en présence d'un ou

plusieurs symptômes, la posivité d'un test ne permet pas d'affirmer la responsabilité d'un type précis d'hypersensibilité. On ne doit jamais conclure hâtivement à une allergie de type I parce qu'on a décelé des IgE spécifiques, à une allergie de type III sur la constatation de précipitines ou à une allergie de type IV en obtenant une réponse à un test lymphocytaire. Les circonstances cliniques sont presque toujours décisives et le laboratoire ne peut leur apporter qu'une probabilité accrue de *confirmation.* La complexité des mécanismes de l'hypersensibilité est capable d'entraîner la positivité de plusieurs tests de signification différente en présence d'un symptôme répondant à un type précis. Il existe souvent une dissociation entre les modalités de la sensibilisation et leur responsabilité directe dans les symptômes observés.

Enfin la signification d'un test négatif ou positif doit toujours être estimée avec sagesse et humilité.

En aucun cas, un test de laboratoire négatif ne permet d'exclure une hypersensibilité soupçonnée cliniquement. S'il s'agit d'un test lymphocytaire, une fausse négativité peut être liée à une imperfection de la présentation de l'antigène. S'il s'agit de la recherche d'un anticorps une négativité erronée peut être en rapport avec une trop grande proximité de l'accident qui a « consommé » ces anticorps ou à la fixation cellulaire exclusive de ces mêmes anticorps.

La signification d'un test positif mérite également d'être discutée. Tous les examens de laboratoire vus précédemment traduisent lorsqu'ils sont positifs la réalité d'une *réponse immunitaire* vis-à-vis d'un antigène qui a pénétré dans l'organisme donc un phénomène de sensibilisation qui peut être considéré comme normal ou proche de la normale. Cette sensibilisation n'est pas obligatoirement à l'origine d'une maladie

(on dit qu'elle n'est pas obligatoirement pathogène). Ainsi la prise de certains médicaments positive souvent des tests lymphocytaires ou peut faire apparaître des IgE spécifiques sans que survienne le moindre signe anormal. Il existe donc toujours une nuance importante entre la réalité d'une sensibilisation immunologique et sa *culpabilité* éventuelle.

4. **Les tests de provocation respiratoire.** — Ils sont évidemment réservés au diagnostic de l'asthme et des allergies respiratoires.

Un premier groupe de tests est destiné à prouver la réalité d'un asthme en présence de manifestations respiratoires peu caractéristiques. Ils consistent à enregistrer la constriction bronchique provoquée par certaines substances chimiques telles que l'acétylcholine chez tous les sujets mais à des doses différentes selon qu'ils sont normaux ou asthmatiques. Les paramètres enregistrés dans ce but en exploration fonctionnelle respiratoire sont variables selon l'âge. Chez l'enfant on constate que 90% des asthmatiques manifestent une hypersensibilité bronchique à l'inhalation d'un aérosol contenant moins de 3 000 microgrammes d'acétylcholine.

Un second groupe de tests explore la sensibilité *spécifique.* Ils ne provoquent une constriction bronchique que chez les malades sensibles au pneumallergène utilisé dont ils authentifient avec certitude la culpabilité. La bronchoconstriction ainsi provoquée peut entraîner une gêne respiratoire ressentie par le malade, mais aisément reversible. Elle n'est souvent perceptible qu'aux tests d'exploration fonctionnelle respiratoire.

5. **L'exploration fonctionnelle de l'asthme.** — En dehors des renseignements décisifs qu'elle apporte

dans la détermination de l'allergène responsable, il faut souligner la nécessité *impérative* de son utilisation systématique dans le bilan de tout asthmatique. Elle est indispensable non pas tant pour confirmer un diagnostic en général facile que pour estimer exactement le retentissement de l'asthme sur la fonction respiratoire et, plus encore, pour apprécier l'efficacité des traitements et la réalité d'une guérison qui peut fort bien n'être qu'apparente. Combien de fausses guérisons d'asthmes infantiles à la puberté sont ainsi cruellement démenties par une rechute chez l'adulte alors qu'une exploration élémentaire les aurait détectées et qu'un traitement correct les aurait efficacement contrôlées.

CHAPITRE VIII

LES TRAITEMENTS DE L'ALLERGIE

Comme dans beaucoup d'autres états pathologiques les traitements proposés peuvent s'opposer aux effets des processus allergologiques ; ce sont les traitements *symptomatiques.* Ils peuvent également prévenir les mécanismes de la réaction allergique : ce sont les traitements *préventifs.* Ces derniers peuvent même s'exercer à différents niveaux selon que leur objectif sera la prévention du déclenchement de la réaction allergique ou la prévention de son installation (fig. 2).

I. — Les traitements symptomatiques

1. **Antihistaminiques.** — L'action de ces médicaments dont il existe de nombreuses spécialités pharmaceutiques est basée sur des analogies de structure entre eux et l'histamine. Par un phénomène de compétition ils vont donc se fixer sur les points (récepteurs) où agit l'histamine empêchant l'action de cette dernière. On comprend ainsi qu'ils agiront d'autant mieux qu'ils seront administrés avant la libération de l'histamine et, dans ce sens, ils devraient être considérés plus comme des médicaments préventifs que réellement curatifs.

Si leur effet est peu important ou nul sur le bronchospasme de l'asthme, il est beaucoup plus appréciable dans les rhinites et dans les affections

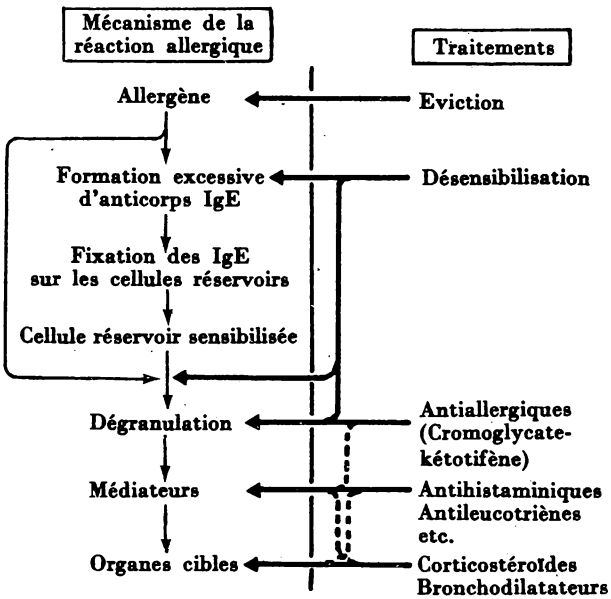

Fig. 2. — Points d'impact des principaux traitements de l'allergie

cutanées qui bénéficient de leur action certaine sur la démangeaison et sur ses conséquences. Ils ont une activité également intéressante dans les urticaires et les œdèmes de Quincke. Leur action préventive peut être enfin utile lors de certaines désensibilisations et notamment les désensibilisations polliniques pour éviter les réactions intempestives résultant de doses excessives.

Il ne faut pas méconnaître pour la plupart d'entre

eux les effets indésirables qui se traduisent souvent par un effet sédatif dont les bénéfices nocturnes sont fâcheusement contrebalancés par une somnolence diurne souvent gênante. Les plus récents antihistaminiques semblent bénéficier sur ce point de progrès indiscutables. Enfin les crèmes contenant des antihistaminiques ont un tel pouvoir sensibilisant pour elles-mêmes et pour de nombreux autres médicaments par réaction croisée que leur emploi doit être *formellement évité.*

2. **Les bronchodilatateurs.** — Réservés au seul traitement de l'asthme, ils ont une importance considérable à un triple point de vue.

Ils constituent tout d'abord par diverses voies d'introduction le traitement le plus habituel de la *crise d'asthme.*

Ils peuvent ensuite être indispensables en traitement prolongé chaque fois que la répétition des crises ou l'existence d'une perturbation fonctionnelle intercritique *(syndrome obstructif)* fera redouter une altération progressive et grave de la fonction respiratoire.

Il est possible enfin que par un effet cellulaire fort intéressant ils soient capables de s'opposer au moins partiellement à la libération des médiateurs allergiques par dégranulation des basophiles et des mastocytes.

Les plus utilisés sont les *théophyllines* à action immédiate ou retardée. Leur efficacité a été très améliorée depuis qu'un dosage du médicament dans le sang permet d'adapter les doses à un niveau suffisant sans risque de surdosage. Dans le même groupe, la bamiphylline est également très utilisée. La seconde famille est représentée par les drogues *sympathomimétiques* stimulant les récepteurs dilatateurs bronchiques, tels que le salbutamol (Ventoline) ou la

terbutaline (Bricanyl). Il est tout à fait possible que ces bronchodilatateurs adrénergiques exercent une inhibition au moins partielle de la libération des médiateurs.

Il existe également d'autres médicaments bronchodilatateurs dont l'action tend à atténuer les réflexes bronchoconstricteurs d'origine vagale ; le nerf vague ou pneumogastrique transmet en permanence au muscle bronchique des incitations constrictrices.

Tous ces bronchodilatateurs sont actifs par voie buccale, par voie injectable, par voie rectale ou par inhalation grâce à de petits appareils de poche contenant un gaz pulseur. Les deux premières voies d'introduction sont les plus recommandables en fonction de la gravité de la situation. La voie rectale est sujette à des variations imprévisibles d'absorption et donc à des irrégularités d'efficacité. La voie par inhalation est considérée par beaucoup comme non dénuée de danger. Les inversions d'effet ou une action toxique par abus d'utilisation n'ont jamais été démontrées. Il semble par contre que l'efficacité souvent rapide de cette voie d'introduction puisse entraîner une confiance aveugle du malade dans ce traitement et une répétition non seulement inutile en cas d'inactivité mais même souvent dangereuse par le retard qu'elle entraîne à l'institution d'un traitement efficace au cours d'une crise anormalement sévère.

3. **Les corticoïdes et l'ACTH.** — On groupe habituellement sous le nom d'*hormonothérapie* tous les traitements anti-inflammatoires basés sur l'utilisation des dérivés de la cortisone (corticoïdes), hormone sécrétée normalement par la partie corticale des glandes surrénales. On en rapproche normalement l'ACTH *(adrenocorticotrophin hormone)* naturelle, hormone hypophysaire, et l'ACTH de synthèse ou tétraco-

sactide (Synacthène) qui stimulent la sécrétion de la cortisone.

Il n'est pas excessif de dire que ces traitements hormonaux peuvent être la meilleure ou la pire des choses : la meilleure car ils sont certainement les plus efficaces des anti-inflammatoires et notamment des antiallergiques ; la pire, parce que leur utilisation désordonnée et abusive peut avoir des conséquences graves sur l'organisme.

Les inconvénients de ces traitements sont avant tout le fait des cures très prolongées et des formes injectables à libération progressive qui inondent l'organisme à l'aveugle, avec des doses le plus souvent excessives.

Chez l'adulte, les risques principaux sont entre autres, l'obésité et l'infiltration du visage, le réveil d'un ulcère de l'estomac, l'hypertension artérielle, le déclenchement d'un diabète, les troubles de l'ossification (ostéoporose), le risque d'infection, etc. Il s'y ajoute chez l'enfant un blocage de la croissance staturale, c'est-à-dire de la taille. En fait, ces effets secondaires nocifs peuvent être atténués ou évités en respectant certaines *règles* et certaines *modalités* du traitement :

— préférer toujours les traitements d'*emblée suffisants* pour être actifs, puis rapidement dégressifs ;
— en cas de traitement prolongé par nécessité, rechercher la dose *minimale active* et préférer les traitements *discontinus,* un jour sur deux ;
— donner de préférence une *dose unique matinale ;*
— respecter les *contre-indications* (antécédents d'ulcères digestifs, hypertension artérielle, diabète) et les précautions d'emploi (régimes sans sel) ;
— préférer l'utilisation discontinue de l'ACTH ou surtout du *tétracosactide* (Synacthène) ;

— enfin, préférer toujours lorsque cela est possible les applications *locales* (aérosols, crèmes, pommades, gouttes oculaires ou nasales) à la voie générale.

Compte tenu de ces restrictions et des précautions, il ne faut pas hésiter à faire appel à ces traitements. On peut les considérer comme un recours ultime mais non comme une solution à éviter à tous prix. Il est très probable que *le refus systématique d'utilisation des corticoïdes fait plus de mal aux allergiques que leur emploi* mêmes un peu abusif. Ceci est tout particulièrement vrai dans le cas des asthmes graves dont certaines crises aigues ou presque permanentes ne cèdent qu'aux injections de corticostéroïdes ou de Synacthène. Il est important d'y associer *toujours* un bronchodilatateur à dose suffisante qui seul permettra, lorsqu'elle est possible, la suppression du traitement hormonal. Il a d'ailleurs été récemment montré que les corticoïdes étaient capables de restaurer l'efficacité des bronchodilatateurs adrénergiques temporairement abolie par la fixation d'auto-anticorps sur leurs récepteurs d'action (récepteurs bêta-adrénergiques).

Les formes appliquées *localement* ont l'avantage de concilier une activité certaine avec un minumum d'inconvénients. Ainsi les corticoïdes en inhalation pourront-ils apporter une aide précieuse soit au sevrage progressif d'une corticothérapie générale, soit à la mise en route d'une désensibilisation au cours d'un asthme assez sévère. Il faut simplement bien savoir que ces corticoïdes par inhalation exigent, pour être actifs, des voies aériennes *perméables.* Leur action est donc préventive. Ils n'ont aucune chance de succès comme traitement d'une crise d'asthme ou en cas d'infection ou d'encombrement bronchique.

Les corticoïdes en application cutanée doivent être utilisés sans autre médicament associé dans la même préparation. Ils sont réservés aux eczémas atopiques et aux dermites de contact en respectant là aussi certaines règles bien précises et en évitant des excès d'utilisation qui pourraient avoir les mêmes inconvénients qu'une administration par voie générale. On évite également leut application prolongée sur des zones fragiles telles que le visage où ils risquent à la longue de provoquer des atrophies cutanées inesthétiques.

4. **L'adrénaline.** — C'est *le seul traitement réellement efficace du choc anaphylactique.* Par injection sous-cutanée et parfois aussi par pulvérisation dans les voies aériennes supérieures en cas de gonflement laryngé aigu, seule l'adrénaline est en mesure de sauver certains malades. La *rapidité* du traitement est si importante qu'il ne faut pas hésiter à confier au malade allergique aux piqûres d'insectes ou à certains aliments, le matériel nécessaire pour pratiquer lui-même ou faire pratiquer, même sans les mesures habituelles d'asepsie, l'injection sous-cutanée salvatrice qui lui permettra d'être emmené en milieu hospitalier compétent. Dans un second temps, des corticoïdes et des antihistaminiques injectables viendront compléter ce traitement.

II. — Les traitements préventifs

En dehors des antihistaminiques et des corticoïdes en inhalation dont le rôle essentiellement préventif a déjà été mentionné, il existe toute une série de traitements préventifs des accidents allergiques. Leurs indications demandent a être soigneusement posées en fonction du type de réaction allergique, de

sa gravité, de l'âge du malade et de certaines circonstances particulières. Il faut bien s'entendre sur le fait que ces traitements vont s'efforcer de prévenir les manifestations provoquées chez un sujet déjà allergique. Ils sont bien distincts des mesures envisagées ensuite et dont l'objectif serait d'éviter la sensibilisation allergique elle-même.

1. **Eviction des allergènes.** — C'est à la fois la mesure la plus efficace, la plus logique et la plus difficile à réaliser correctement.

Lorsque l'enquête allergologique a permis de convaincre de leur culpabilité un ou plusieurs allergènes, il vient tout naturellement à l'esprit de les supprimer de l'environnement du sujet allergique. L'exemple le plus démonstratif est celui des plumes qu'on retirera de la literie, mais aussi de la chambre et mieux encore de l'appartement ou de la maison. Mais il faudra y penser dans la chambre d'hôtel, la villa de location, au cours des week-ends chez des amis ou dans les sacs de couchage de camping...

La poussière de maison sera pourchassée à grands coups d'aspirateur, de suppression de tentures, de tapis de laine, de peaux de mouton ou de chèvre, et un massacre des acariens fera appel à l'artillerie de certains insecticides mais il restera toujours assez d'allergène poussière pour limiter l'efficacité de ces mesures.

Les inévitables pollens portés par des vents néfastes viendront provoquer l'allergique à domicile. Il lui sera toutefois conseillé de ne pas trop flâner dans les champs en période dangereuse.

L'allergique aux piqûres d'insectes sera bien avisé de ne pas se mesurer inutilement en corps à corps avec les hyménoptères qui le menacent, de s'éloigner des ruches, de ne pas marcher dans l'herbe pieds nus,

de ne pas porter en été des vêtements sombres, des tissus de couleurs vives « à fleurs » ou des vêtements trop flottants, d'éviter les parfums, les laques et les déodorants, et la proximité des aliments qui attirent les guêpes.

Les situations les plus dramatiques concernent sans nul doute les animaux domestiques. Il est évident que l'éloignement (toujours préférable à l'élimination pure et simple) d'un chien et surtout d'un chat ou de petits rongeurs peut entraîner une sédation spectaculaire de troubles parfois sévères. Il est rarement facile à obtenir, bien accepté et totalement observé car il reste toujours un de ces animaux dans l'immeuble, chez le voisin ou la grand-mère. De plus les caprices de l'évolution de l'allergie sont imprévisibles et il est impossible d'affirmer que l' « éloignement » de l'animal chéri résoudra définitivement le problème. Que dire alors au malade qui après une remarquable sédation de ses troubles réapparaîtra quelques mois plus tard comme un justicier avec une sensibilisation nouvelle vis-à-vis de la poussière ou des pollens ?

L'éviction des allergènes est également vivement souhaitable en cas d'allergie alimentaire mais, là aussi, les mauvaises surprises ne manquent pas. On peut trouver, par exemple, de l'œuf dans un nombre infini de mets qui n'ont *a priori* aucune raison d'en contenir.

L'éviction des médicaments responsables d'une allergie médicamenteuse est en principe plus aisée mais on connaît les réactions croisées qui feront réagir intensément à la prise d'un médicament un malade sensibilisé par un autre produit ayant une analogie de structure malgré un effet thérapeutique bien différent. Il existe également de désagréables surprises liées à la présence de médicaments dans des conserves (aspirine) ou des produits laitiers (antibiotiques).

Dans le cas particulier de l'asthme l'éviction du tabac est un impératif absolu pour le malade et son entourage, non parce qu'il est en lui-même allergénique mais parce qu'il constitue un facteur d'irritation bronchique très mal toléré par l'asthmatique.

2. **La désensibilisation spécifique.** — On la désigne aussi sous le nom plus modeste d'hyposensibilisation ou sous celui plus savant d'immunothérapie.

C'est indiscutablement le traitement idéal puisqu'il peut être à la fois *préventif et curatif,* c'est-à-dire éviter, d'une part, les accidents dus au contact avec l'allergène sensibilisant et, d'autre part, éteindre progressivement et, par là même, guérir l'allergie.

Longtemps instituée et réalisée empiriquement la désensibilisation a peu à peu fait ses preuves d'efficacité par des études soigneusement contrôlées. Longtemps attribuée à un mécanisme hypothétique, elle a peu à peu trouvé dans l'immunologie moderne les raisons de son efficacité. Il est actuellement prouvé qu'elle peut protéger grâce à la stimulation de la fabrication d'anticorps IgG circulants, dits *bloquants,* qui vont intercepter l'allergène avant qu'il puisse atteindre les IgE fixées sur les cellules réservoirs (basophiles et mastocytes) et, de plus, *protéger* ces dernières contre les facteurs de dégranulation. Elle parvient enfin à empêcher progressivement la fabrication excessive des anticorps IgE, probablement en stimulant les lymphocytes T suppresseurs, ces véritables freins dont on a vu la défaillance au cours de l'allergie.

Souvent critiquée par ceux qui la connaissent mal et qui n'en voient que les échecs, la désensibilisation spécifique a une *remarquable efficacité* et une totale innocuité lorsqu'elle est convenablement utilisée et répond à quatre exigences :

— une indication justifiée,
— une réalisation correcte,
— une surveillance attentive,
— une vérification de ses résultats.

La désensibilisation doit être, bien entendu, réservée à l'allergie de type I (les désensibilisations proposées dans les allergies de type IV sont d'un tout autre mécanisme et d'une efficacité plus problématique). Elle doit être réservée au cas où la *culpabilité* d'un ou plusieurs allergènes a été prouvée par les méthodes vues précédemment et où l'éviction se révèle impossible. Elle ne doit être entreprise *qu'en l'absence d'un autre objectif prioritaire.* Il est tout simplement absurbe d'entreprendre un tel traitement au cours d'un eczéma généralisé ou surinfecté qui impose d'abord un traitement dermatologique local et général, ou chez un malade atteint d'un asthme sévère dont la fonction respiratoire est en péril et qui exige avant toute chose une récupération ventilatoire par un traitement bronchodilatateur énergique. Elle exige enfin toujours de mettre en balance *l'efficacité espérée et la lourdeur* indiscutable d'un tel traitement. Entreprendre une désensibilisation pour plusieurs années chez un enfant qui n'a présenté que quelques rares crises d'asthme peu intenses avec une fonction respiratoire et une activité intercritique parfaites est certainement disproportionné. Une de ses indications impératives est l'allergie aux piqûres d'insectes du fait du *risque de mort* qui s'y attache et du fait de l'efficacité certaine de la désensibilisation. Il ne faut jamais oublier que le traitement ne doit pas être plus désagréable et plus astreignant que la maladie.

En deuxième lieu la désensibilisation doit être *réalisée correctement* en sachant choisir l'allergène majeur et en débutant toujours dans la mesure du

possible par une *monodésensibilisation.* La tentation est forte en présence d'un malade polysensibilisé de mélanger dans une seringue et d'injecter une soupe d'allergènes artistement dosés. C'est le plus souvent, une erreur grossière et le choix judicieux de l'*allergène majeur* permettra souvent d'obtenir une amélioration évidente prouvant du même coup le rôle secondaire des autres sensibilisations. L'association de deux ou rarement trois allergènes ne se justifie que dans un *second temps* en cas de résultat incomplet.

En troisième lieu cette désensibilisation doit être attentivement *surveillée* par une coopération intelligente entre le malade ou ses parents, le médecin praticien et l'allergologue. *Il n'existe pas de schéma standard de désensibilisation.* Les doses de départ, guidées par le seuil de sensibilité cutanée, le rythme de la progression des doses, l'intervalle des injections, le maintien parfois prolongé d'une dose efficace, la diminution en cas de réaction après l'injection, sont autant de variables imprévisibles. Ce sera l'analyse soigneuse de l'évolution de la maladie qui guidera le plus sûrement la progression du traitement. Si, le plus souvent, les résultats sont d'autant meilleurs que les doses totales injectées sont plus élevées, il est des cas où la sagesse impose de savoir patienter et arrêter leur progression. Les variétés d'allergènes utilisés (extraits aqueux ou extraits à effets semi-retard) et la période choisie sont autant de possibilités qui diffèrent en fonction de l'allergène. On peut en effet choisir une désensibilisation de type *présaisonnier* permettant d'amener le sujet dans les meilleures conditions au moment de la période critique ou des traitements *cosaisonniers* réalisés pendant la période d'exposition à l'allergène. Des méthodes plus récentes tentent de réaliser des désensibilisations plus rapides *(rush desensitization)* par injections répétées à intervalles de

quelques heures et rapidement progressives. Elles exigent une surveillance étroite en milieu hospitalier et les mécanismes qu'elles déclenchent sont peut être différents de ceux des désensibilisations classiques. Elles semblent efficaces mais le recul des observations est encore insuffisant.

La quatrième exigence est justement une des plus difficiles à respecter car l'*efficacité* d'une désensibilisation n'est pas toujours facile à démontrer et son interruption bien délicate à décider. Bien entendu, la disparition ou l'atténuation des symptômes, la diminution de la consommation médicamenteuse, la régularité des activités scolaires ou professionnelles, la reprise d'une activité physique normale sont autant d'éléments précieux. On peut y ajouter la bonne tolérance à une piqûre d'insecte chez un allergique à cette piqûre. Mais, en pratique courante, il n'existe pas encore de tests immunologiques décisifs permettant d'affirmer la protection et d'arrêter le traitement. Par contre, sur le plan respiratoire, le retour à une fonction respiratoire normale doit être vérifié chez tout asthmatique apparemment désensibilisé avec succès et chez lequel on envisage l'arrêt du traitement.

Il n'est pas douteux que cette désensibilisation spécifique progressera encore dans un avenir proche. Si la plupart des tentatives de désensibilisation par voie buccale se heurtent régulièrement à des échecs, il est très probable que la purification des allergènes, leur meilleure standardisation, la préparation d'allergènes modifiés pour augmenter leur pouvoir désensibilisant en diminuant leur pouvoir déclenchant sont autant d'espoir tout à fait raisonnables pour les années à venir.

La méthode de Besredka utilisée pour injecter sans danger un sérum antitoxique à un malade sensibilisé aux protéines de l'animal d'où provient le sérum est

un peu différente. Elle consiste à injecter à intervalle de quelques minutes des doses lentement progressives pour parvenir en peu de temps à la dose souhaitable sans accident. Une technique analogue permet d'injecter de fortes doses de pénicilline chez un malade allergique à cet antibiotique.

3. **Les gammaglobulines.** — D'utilisation controversée, les injections de gammaglobulines standard, de gammaglobulines sélectionnées sur un pouvoir antiallergique possible, ou de gammaglobulines associées à de l'histamine, peuvent indiscutablement améliorer des états allergiques respiratoires ou cutanés, surtout chez l'enfant. Elles n'ont souvent qu'un effet transitoire sur une, deux ou trois années mais peuvent représenter une thérapeutique intéressante en cas d'impossibilité pratique ou d'indication discutable d'une désensibilisation. Il semble avoir été démontré que ces injections de gammaglobulines pouvaient stimuler la fonction suppressive de certains lymphocytes et de freiner ainsi l'emballement de la réponse à IgE.

4. **Les antiallergiques.** — Il s'agit de médicaments dont la propriété essentielle est un effet protecteur de la membrane des mastocytes, donc un pouvoir antidégranulant s'opposant à la libération des médiateurs.

Leur chef de file est le *cromoglycate de sodium* (DSCG) découvert en 1965 par Altounyan qui, lui-même asthmatique, expérimenta sur lui une série d'analogues de la khelline, cromone naturelle connue par ses effets musculaires décontractants.

Le DSCG (Lomudal), très actif et totalement dénué de toute toxicité, doit être utilisé par voie locale car il n'est pas absorbable par le tube digestif. On l'emploie

donc par voie respiratoire, soit en pulvérisations nasales, soit en inspiration profonde grâce à un petit appareil appelé « spinhaler », sous forme de gouttes par voie oculaire, ou sous forme d'ampoules buvables par la bouche. Dans chacun de ces domaines d'introduction il exerce son action sur place et par conséquent sur les mastocytes qui se trouvent immédiatement à sa portée. Il en résultat que, dans l'asthme, il exerce son action protectrice s'il est en mesure de parvenir au niveau des muqueuses des plus petites bronches, ce qui exige une manœuvre correcte d'inspiration violente difficile à bien faire réaliser par le jeune enfant et une parfaite perméabilité des voies aériennes.

Un second médicament, le *kétotifène* (Zaditen) est absorbable par voie digestive ce qui devrait lui conférer une très grande supériorité qui ne s'est pas encore affirmée. Ce produit, doué d'un pouvoir antihistaminique puissant ne semble exercer un effet favorable qu'après plusieurs semaines de traitement.

D'autres molécules également absorbables sont à l'étude ou en expérimentation et notamment le xanodate trometanol non encore commercialisé. Il a par ailleurs été mentionné l'effet antiallergique possible de certains antihistaminiques et des bronchodilatateurs adrénergiques.

5. **Cures thermales et climatiques.** — Sans vouloir ici porter une critique injustifiée vis-à-vis de ce mode de traitement auquel il est souvent intéressant de faire appel, il paraît capital de bien insister sur une règle absolue. En aucun cas, *il ne doit être considéré comme un traitement de première intention.* Il n'en sera que plus utile comme complément d'un traitement cohérent après l'indispensable bilan. L'expédition d'enfants ou d'adultes en cures thermales sans

bilan fonctionnel ni allergologique, l'exil d'un enfant en cure d'altitude sans avoir tenté le moindre traitement sont des pratiques scandaleuses, coûteuses et, malheureusement aussi, parfois dangereuses. Ces réserves importantes étant apportées, il serait tout aussi regrettable de négliger cet aspect du traitement des maladies allergiques.

Les *cures thermales* sont toujours de durée limitée à deux ou trois semaines. Elles ont pour indication particulière l'allergie respiratoire supérieure et les asthmes d'intensité légère ou modérée. Le choix des stations dépend de la composition chimique de leurs eaux. Ainsi les stations dites bicarbonatées mixtes comme Le Mont-Dore, La Bourboule et Saint-Honoré sont préférées en cas de manifestations à prédominance spasmodique telles que l'asthme. S'il existe un rôle déclenchant ou surajouté de l'infection on préfère en général les stations sulfurées comme Allevard ou Cauterets.

Les *cures climatiques* intéressent uniquement l'enfant asthmatique et surtout les asthmes sévères. Elles offrent la possibilité de séjours très prolongés dans des conditions idéales de climat, de surveillance médicale et de scolarisation correcte. Mais elles ont l'inconvénient majeur de retirer l'enfant de son milieu familial et de le renvoyer tôt ou tard dans l'environnement défavorable d'où il a été temporairement soustrait. De tels séjours impliquent donc des indications soigneusement discutées après un bilan précis et surtout la poursuite d'un traitement énergique permettant d'espérer la tolérance du retour. On doit s'y résoudre lorsque le milieu familial ou l'éloignement géographique ne permettent aucun espoir de coopération médico-familiale correcte et, par conséquence logique, aucune possibilité de traitement efficace. On a alors le choix entre les stations d'altitude (Briançon, Font-

Romeu), les stations maritimes atlantiques (Arcachon) ou méditerranéennes (Grasse, Dieulefit).

6. **Abord psychologique.** — On a beaucoup écrit sur les mécanismes psychosomatiques de l'allergie et surtout de l'asthme mais il n'est pas aisé de concilier les notions physiopathologiques et immunologiques et les perturbations psychologiques. Sans qu'il soit possible d'admettre en quoi que ce soit leur rôle étiologique initial, il serait tout aussi ridicule de nier le rôle déclenchant possible des agressions psychiques dans une poussée d'eczéma ou une crise d'asthme. Il est raisonnable de penser que de telles agressions sont capables d'abaisser le seuil de sensibilité de mécanismes réflexes qui favorisent le symptôme considéré. Il est par ailleurs important de ne jamais méconnaître les conséquences psychologiques d'une maladie chronique *inesthétique* telle que l'eczéma ou *invalidante* telle que l'asthme. Dans des conditions idéales, il est indiscutable que la coopération de l'équipe médicale et du malade ou de sa famille contribuent souvent à créer une sécurisation et un soutien psychologique qui jouent un rôle non négligeable dans le succès des traitements. Il est donc logique, lorsque ce soutien apparaît insuffisant ou inefficace de demander aux psychologues un renfort précieux souvent déterminant.

III. — Peut-on prévenir l'allergie ?

Comme il a été vu précédemment il est souvent possible de prévenir par divers traitements les symptômes déclenchés pour un allergène chez un sujet sensibilisé. Mais bien évidemment la stratégie idéale serait de pouvoir éviter la sensibilisation initiale. L'application de telles mesures préventives a malheu-

reusement quatre exigences : la connaissance de tous les facteurs responsables, la détermination précise de la population exposée, la facilité d'application et l'absence d'inconvénients des mesures proposées.

Il n'est pas nécessaire de revenir en détails sur les facteurs impliqués qui associent des facteurs héréditaires très complexes, un déséquilibre immunitaire, des éléments de l'environnement et de multiples facteurs favorisants.

La délimitation précise de la population *exposée* consiste à pouvoir dès la naissance, classer les nouveau-nés en catégories impliquant un risque peu probable, probable ou très probable de développement ultérieur d'une maladie allergique. On dispose pour cela de deux données interprétables : les *antécédents* familiaux, c'est-à-dire l'existence ou non de maladies allergiques chez les parents ou dans la fratrie et le *dosage des IgE* dans le sang du nouveau-né prélevé au cordon ombilical lors de la section de celui-ci. Il est parfaitement admis qu'un nouveau-né dont les parents proches sont atteints d'une affection atopique certaine (donc à restreindre à l'eczéma atopique, le rhume des foins, ou l'asthme à forte composante allergique) et dont le taux d'IgE dans le sang se situe au-dessus d'une certaine limite a beaucoup plus de chances d'être lui-même allergique qu'un enfant ayant des caractéristiques opposées.

Quelle protection peut-on alors exercer ? On ne peut rien sur les facteurs héréditaires et bien peu de choses sur les facteurs favorisants tels que les infections virales. Il ne reste que l'environnement et plus précisément l'*éviction* des allergènes de l'alimentation et de l'air respiré.

Ainsi propose-t-on à juste titre l'allaitement au sein qui a, entre autres avantages, celui de ne pas être allergisant, de protéger le tube digestif contre les

agressions bactériennes et virales et d'éviter la pénétration de la barrière intestinale par certains allergènes. Pour être efficace cet allaitement maternel doit être prolongé (au moins huit semaines et, pour certains, jusqu'à neuf mois !) et surtout exclusif en écartant du régime non seulement les laitages issus du lait de vache, mais aussi les farines, les œufs, le poisson et certaines viandes. L'alimentation diversifiée chère aux pédiatres devra attendre au minimum le cinquième ou le sixième mois.

Contre les pneumallergènes on évitera très scrupuleusement poussières, acariens, poils et squames animales et bien entendu, les pollens. Il est même proposé de « programmer » les naissances de façon à éviter les saisons très allergéniques au cours du premier semestre de vie. Cette stratégie s'étend au-delà de la première année en évitant les laitages frais, les œufs, les poissons, les crustacés, les viandes de cheval, les aliments contenant des colorants ou des conservateurs, les plumes, la laine et les acariens de la literie, les animaux domestiques, toutes les sources de poussières, les promenades à la campagne en période pollinique, les médicaments allergisants, les ruches et sans doute beaucoup d'autres choses. Il est bien évident que si chacune de ces mesures prises isolément est aisée à réaliser, leur ensemble constitue un programme assez lourd et une contrainte non négligeable qu'il sera sans doute difficile d'imposer à une population considérable et malheureusement délimitée avec une grande imprécision.

En reprenant les antécédents familiaux on peut constater que 12 à 20 % des enfants de parents non allergiques seront des allergiques et que 42 à 60 % des enfants dont les deux parents sont allergiques ne le deviendront pas. Les premiers échappent aux mesures préventives mais, ce qui est plus préoccu-

pant, les seconds les subissent pour rien ! Le taux d'IgE au sang du cordon justifie des critiques analogues. Les différents auteurs ne sont pas d'accord sur le taux critique et pour de très faibles variations les chances d'erreur par excès ou par défaut sont considérables. La mise en évidence dès la naissance d'un déficit en lymphocytes T suppresseurs chez le jeune allergique semble être beaucoup plus intéressante.

La réalisation même du plan de prévention est terriblement contraignante et difficile à appliquer. Elle risque d'avoir un retentissement psychologique par les interdits qu'elle accumule et de persuader l'enfant qu'en dépit des apparences il appartient à un groupe anormalement menacé. De plus les résultats enregistrés jusqu'ici sont très controversés d'une équipe à l'autre.

Il reste enfin à soulever quelques questions. Cette « fuite devant l'allergène » est-elle réellement protectrice à long terme en l'absence de toute action sur les autres facteurs de l'allergie ? Ne risque-t-elle pas de retarder simplement son installation et de l'orienter vers d'autres allergènes, étant donnée la persistance du déséquilibre de la réponse immunitaire ?

Il semble plus logique de resteindre ces mesures aux cas moins fréquents où le risque est très grand (deux parents atteints d'une atopie certaine et majeure et IgE du sang du cordon nettement élevées) et de se contenter dans tous les autres cas d'une surveillance attentive des manifestations allergiques les plus précoces et d'un traitement approprié institué le plus tôt possible.

CHAPITRE IX

LA SIGNIFICATION BIOLOGIQUE DE L'ALLERGIE

Au terme de ces quelques considérations sur le phénomène allergique, il vient tout naturellement à l'esprit quelques questions :

L'allergie est-elle une maladie parmi d'autres et n'est-elle que cela ?

Pour quelle raison ce déséquilibre nocif de la réponse immunitaire est-il le propre du sommet de l'échelle du monde vivant ?

Comment se fait-il que ce déséquilibre non seulement ait persisté au cours de la sélection naturelle mais semble même se développer régulièrement avec la civilisation ?

Pourquoi l'immunoglobuline E, anticorps de l'allergie le plus courant, est-elle à la fois la plus perfectionnée des immunoglobulines et le plus nuisible des anticorps ?

Tout au long de ce livre nous avons tenté de montrer combien étaient floues les limites entre le normal et le pathologique dans ce domaine et comme il était facile de basculer du premier dans le second. Il en ressort que le système qui associe les IgE, les cellules réservoirs et les médiateurs qu'elles libèrent

est un *système normal* mis à la disposition de tous les individus mais mal utilisé, ou plus exactement trop utilisé par les allergiques. Une question préalable en découle automatiquement : quelle peut être l'utilité de ce système ?

On peut actuellement répondre, au moins en partie à cette dernière question. Il est bien établi et, notamment en France par les remarquables travaux de Capron que l'IgE joue un rôle essentiel dans la défense contre les parasites. Or on oublie trop souvent que les parasites représentent un monde gigantesque allant d'organismes unicellulaires aux êtres déjà très perfectionnés dans l'échelle animale que sont, par exemple, les vers intestinaux. Ces parasites qui ne peuvent survivre que dans les organismes animaux supérieurs, et notamment chez l'homme sont actuellement à l'origine d'un des problèmes les plus délicats de la santé publique sur la plus grande partie de la surface du globe. L'immunoglobuline E a, grâce à une structure moléculaire plus complexe que celle des autres anticorps, la possibilité de se fixer à la surface de nombreuses cellules et pas seulement des mastocytes et des polynucléaires basophiles. L'IgE parvient ainsi à attirer vers les parasites ou vers leurs larves, des cellules qui vont s'associer pour les détruire et plus spécialement des polynucléaires éosinophiles, des macrophages et sans doute aussi des polynucléaires basophiles. En contribuant à la libération des médiateurs augmentant la perméabilité vasculaire, elle permet probablement aussi l'afflux local des anticorps et des cellules de défense.

Il n'est alors pas surprenant que les parasitoses s'accompagnent d'un taux d'IgE sériques très élevé risquant d'orienter à tort vers une maladie allergique. Fait curieux, les IgE spécifiques du parasite ne représentent que 5 à 10% de ces IgE sériques. Le parasite

déclencherait donc un processus amplificateur de la fabrication générale des IgE.

A ces constatations fondamentales peuvent être confrontées les données *épidémiologiques* qui montrent que la fréquence des maladies allergiques varie en sens inverse de l'endémie parasitaire malgré ce taux élevé d'IgE. Il apparaît comme très probable que le parasite parvient à protéger son hôte contre la réaction d'hypersensibilité en cherchant à se mettre à l'abri de la défense active exercée par l'IgE. Certains de ces parasites sécrètent une substance qui s'oppose à la dégranulation des mastocytes. Cette corrélation inverse entre allergie et parasitoses peut s'accorder aussi avec la notion courante d'allergie *maladie de civilisation.* Un exemple frappant peut être tiré de l'évolution de l'état sanitaire en Afrique. L'allergie y est restée longtemps confinée dans ses régions les plus australes, puis elle est apparue dans ses régions septentrionales, et ceci, parallèlement au degré de l'industrialisation et des progrès sanitaires. L'Afrique occidentale longtemps protégée des maladies allergiques est en pleine expansion dans ce domaine comme en d'autres. L'apparition des maladies allergiques au sein des populations transplantées dans des régions industrialisées a une signification analogue. Si on admet que les différences observées aujourd'hui entre les populations mondiales ne sont que le reflet des rapidités relatives du développement et des progrès sanitaires, on peut envisager une hypothèse générale englobant l'ensemble des rapports entre l'environnement et l'évolution des êtres supérieurs.

En remontant sans hésitation à quelques centaines de siècles en arrière on peut imaginer que nos valeureux ancêtres ont survécu en parvenant, plus par leur intelligence, que par leur force musculaire, à résister puis à dominer des êtres vivants étonnam-

ment plus gros et plus puissants qu'eux. Cette lutte sans merci qui s'est prolongée pendant des centaines de milliers d'années les a laissés vainqueurs mais exposés du fait du perfectionnement subtil de leur fonctionnement à d'autres agressions beaucoup plus sournoises par des organismes beaucoup plus petits. Ainsi se dégage une lente évolution qui des plus gros agresseurs parvient peu à peu aux plus petits. Les parasites pluricellulaires puis pauci et unicellulaires ayant été vaincus ont laissé le champ libre aux organismes unicellulaires du monde bactérien. Ce dernier contrôlé puis dominé par les défenses *naturelles* fortement renforcées par la *vaccination* et les *antibiotiques* permet depuis quelques années aux virus d'étendre leurs ravages. Il nous reste à penser aux futurs agresseurs qui profiteront du recul espéré des infections virales lorsque aux vaccinations actuelles s'associeront des agents actifs contre les virus. La parenté de ces derniers avec les constituants les plus intimes du noyau des cellules vivantes (c'est-à-dire les chromosomes) nous fait entrevoir les limites du problème et penser que le danger sera à l'échelle de la molécule. Ce que nous savons de la cancérogenèse n'est pas incompatible avec ces prédictions.

Mais revenons à notre système IgE-médiateurs. Si nos ancêtres de même que les populations en plein développement ont réussi à surmonter les agressions parasitaires, ce système de défense ultra-perfectionné est demeuré sans adversaire et sans justification. Cette situation rappelle un peu (sans allusion consciente ou non à qui que ce soit) celle de valeureux militaires de carrière, parvenus, victorieux, ou non, au terme d'une épopée guerrière. Certains sombrent dans la clandestinité illégale, d'autres s'orientent vers des carrières de légionnaires dans des opérations militaires qui n'apportent rien à leur gloire personnelle. En serait-il de

même de nos IgE désœuvrées vestiges des luttes antiparasitaires de nos ancêtres, réduites à se déchaîner contre les acariens de la poussière, les phanères des animaux domestiques ou les pollens de nos plantes familières, comme le héros de Cervantes chargeant avec panache contre les moulins ?

Il n'est pas impossible que nous les encouragions inconsciemment dans cette lutte inutile et vaine en stimulant volontairement les défenses immunitaires. La plupart des vaccinations, fort heureusement répandues, ont, non seulement une action spécifique stimulant la synthèse des anticorps de défense contre une infection précise, mais également un effet adjuvant stimulant de manière non spécifique toutes les réponses immunitaires. Il en est ainsi notamment du BCG, de la vaccination anti-coquelucheuse et des vaccinations par les anatoxines diphtérique et tétanique. Cet effet stimulant peut-il s'étendre à la réponse à IgE ? Personne n'est capable d'en apporter la preuve indiscutable. Il existe cependant des études qui ont souligné qu'une vaccination systématique par le BCG était en corrélation significative avec une diminution de fréquence des leucémies chez l'enfant. Cela reviendrait à penser, par une extrapolation hardie, que l'extension des vaccinations, en dehors de leur action bénéfique spécifique, pourrait avoir comme conséquence à la fois un renforcement de la surveillance immunitaire anticancéreuse et une facilitation des réactions allergiques. En pesant impartialement le pour et le contre de ces deux éventualités, un minimum de raison amène à choisir entre deux maux le moindre, à savoir l'allergie.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

Charpin (J.), Allergologie, Paris, Flammarion Méd. Sc. édit., 1980.
Parker (C. W.), Clinical immunology, vol. 1, Philadelphie, W. B. Saunders édit., 1980.
Paupe (J.), Scheinmann (P.), Asthme et allergie respiratoire, Encycl. méd. chir, Paris, Pediatrie 4063 Fio, 7-1982.
Sly (R. M.), Pediatric allergy, New York, Examin. Pub. édit., 2nd édit., 1981.
Blamoutier (J.), Les maladies allergiques, Paris, Maloine édit., 1982.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER. — Histoire de l'allergie 5

I. L'allergie à travers les siècles, 5. — II. La période expérimentale, 6. — III. La période clinique, 11. — IV. La période immunologique, 12.

CHAPITRE II. — Les différentes formes d'allergie et leur mécanisme 15

I. Rappel immunologique, 15. — II. Les premières classifications, 19. — III. La classification actuelle, 19. — IV. Les fausses allergies, 27.

CHAPITRE III. — Le terrain allergique et son hérédité 31

I. L'atopie, 31. — II. Les critères biologiques de l'atopie, 33. — III. L'hérédité du terrain atopique, 33. — IV. Les contrôles génétiques possibles, 34. — V. Liens avec le système d'histo-compatibilité, 35.

CHAPITRE IV. — Les substances allergisantes 37

I. Généralités sur les allergènes, 37. — II. Sensibilisation respiratoire, 38. — III. Sensibilisation digestive, 42. — IV. Sensibilisation cutanée, 43. — V. Les autres possibilités de sensibilisation, 44.

CHAPITRE V. — Les organes atteints par l'allergie 47

I. L'appareil respiratoire, 47. — II. L'appareil digestif, 55. — III. La peau, 58. — IV. L'œil, 63. — V. Le choc anaphylactique, 65. — VI. Localisations diverses, 66.

CHAPITRE VI. — La vie de l'allergique 67

I. Allergie et grossesse, 67. — II. L'enfant allergique, 68. — III. L'allergique et l'alimentation, 72. — IV. L'allergique et son environnement, 74. — V. L'allergique et son activité professionnelle, 77. — VI. L'allergique et l'activité physique, 80. — VII. L'allergique et les médicaments, 81. — VIII. Allergie et cancer, 84. — IX. L'allergie du sujet âgé, 85.

CHAPITRE VII. — **Les méthodes d'exploration de l'allergie** 87

I. L'orientation par l'interrogatoire, 87. — II. Les tests cutanés, 88. — III. L'apport du laboratoire, 90.

CHAPITRE VIII. — **Les traitements de l'allergie** 99

I. Les traitements symptomatiques, 99. — II. Les traitements préventifs, 105. — III. Peut-on prévenir l'allergie ?, 115.

CHAPITRE IX. — **La signification biologique de l'allergie** 119

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE 125

مطبعة دحلب
IMPRIMERIE DAHLAB
108 Rue de TRIPOLI
Hussein-Dey - ALGER
☎: 77.72.27

que sais-je ?

COLLECTION ENCYCLOPÉDIQUE

fondée par Paul Angoulvent

Derniers titres parus

2130 **Le droit de l'urbanisme** (J. CHAPUISAT)

2131 **L'économie sociale** (A. NEURRISSE)

2132 **Le droit des biens** (J.-L. BERGEL)

2133 **La rhétorique** (O. REBOUL)

2134 **La country-music** (G. HERZHAFT)

2135 **La divination dans l'Antiquité** (R. BLOCH)

2136 **La criminologie** (G. PICCA)

2137 **Histoire de l'administration française** (G. THUILLIER et J. TULARD)

2138 **La Hongrie** (H. SMOTKINE)

2139 **La physique nucléaire** (D. BLANC)

2140 **La politique extérieure de la Chine populaire** (F. JOYAUX)

2141 **La thalassothérapie** (J.-B. RENAUDIE)

2142 **Les nouveaux médias** (F. BALLE et G. EYMERY)

2143 **La gendarmerie** (H. HAENEL et R. PICHON)

2144 **Les perversions sexuelles** (G. BONNET)

2145 **Le roman noir français** (J.-P. SCHWEIGHAEUSER)

2146 **Les associations syndicales de propriétaires** (E. AYOUB)

2147 **Le tourisme en France** (G. CAZES)

2148 **Microsociologie de la famille** (J. KELLERHALS, P.-Y. TROUTOT et E. LAZEGA)

2149 **Le récit** (J.-M. ADAM)

2150 **Les taux d'intérêt** (F. AFTALION et P. PONCET)

2151 **Le mélodrame** (J.-M. THOMASSEAU)

2152 **La géographie des télécommunications** (H. BAKIS)

2153 **La neurolinguistique** (C. BOUTON)

2154 **Les inégalités sociales** (R. GIROD)

2155 **La pédagogie expérimentale** (G. MIALARET)

2156 **Baudelaire et la modernité poétique** (D. RINCÉ)

2157 **Les méthodes de prévision** (B. COUTROT et F. DROESBEKE)

2158 **Les troubles du langage chez l'enfant** (P. AIMARD)

2159 **La vente par téléphone** (J.-P. LEHNISCH)

2160 **Les politiques étrangères des grandes puissances** (C. ZORGBIBE)

2161 **Le droit civil** (C. ATIAS)

2162 **Le commerce Est-Ouest** (C. LACHAUX)

2163 **Les professions libérales** (J. VAGOGNE)

2164 **Les marchés à terme** (J. CORDIER)

2165 **L'analogie** (Ph. SECRETAN)

2166 **La politique industrielle** (P. MAILLET)

2167 **L'audit opérationnel** (J. RAFFEGEAU et D. de MENONVILLE)

2168 **L'hospitalisation des enfants** (L. ROSSANT)

2169 **Les loisirs en Grèce et à Rome** (J.-M. ANDRÉ)

2170 **Les Jacobins** (G. MAINTENANT)

2171 **Textes politiques français** (S. RIALS)